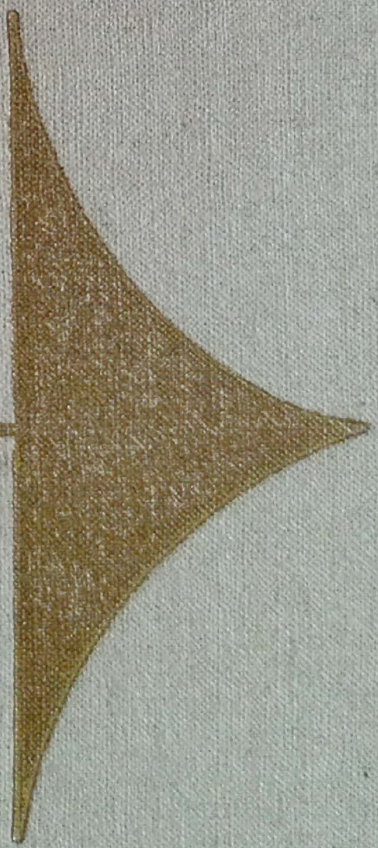
ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

SUB REDACȚIA
ȘT. ȘUȚEANU



EDITURĂ MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

Dr. Sapiman Ivona
dec. 1988

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI ÎN MEDICINA INTERNĂ

Sub redacția:
Prof. dr. doc. Șt. Șuțeanu

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 1988

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Cuvînt înainte — 7

PROBLEME GENERALE — 11

L. PĂUN — **Infecţia cu HIV (Human immunodeficiency virus — virusul imunodeficienţei umane) — 13**

D. DUICULESCU — **Retrovirusurile umane — 32**

ANCA MOISE, ŞT. ŞUŢEANU — **Date actuale asupra inflamaţiei — 35**

PROBLEME DE PNEUMOFTIZIOLOGIE — 82

C. ANASTASATU — **Concepţia actuală asupra programelor naţionale de luptă antituberculoasă — 83**

L. GHERASIM, M. BOGDAN — **Actualităţi în etiopatogenia şi terapeutica astmului bronşic — 109**

O. BERCEA, J. BITTNER — **Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul infecţiilor pulmonare şi pleurale cu bacterii anaerobe — 143**

AL. JELEA — **Unele aspecte actuale de patologie şi terapeutică bronhopulmonară — 171**

M. VOICULESCU — **Cancerul pulmonar — 180**

PROBLEME DE CARDIOLOGIE — 215

L. GHERASIM, M. CINTEZĂ — **Infarctul miocardic acut non Q — 217**

V. STROESCU — **Blocantele canalelor calciului (farmacologie şi terapeutică) — 242**

A. GE AVLETE — **Implicaţii cardiace în colagenoze — 261**

EUGENIA CHERASIM — **Factorul natriuretic atrial — 287**

M. MANUCHIAN — **Betablocantele. Date actuale de farmacologie şi terapeutică — 308**

PROBLEME DE REUMATOLOGIE

ŞT. ŞUŢEANU, POMPILIA OANCEA — **Date actuale privind reumatismele inflamatoare seronegative — 327**

ŞT. ŞUŢEANU — **Stadiul actual al etiopatogeniei, diagnosticului şi tratamentului sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy şi al artritei psoriazice — 341**

ST. SUŢEANU, ANCA MOISE, MARIETA STOICESCU — **Manifestările viscerale ale sclerodermiei difuze — 363**

DOINA ILINCA — **Antigenele HLA în bolile reumatismale — 379**

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE NEFROLOGIE 399

ION IOAN COSTICA, LIDIA TAINGIU — **Actualităţi privind evoluţia şi tratamentul nefropatiilor glomerulare primitive — 401**

ION IOAN COSTICĂ — **Sarcina la femei cu boli renale — 431**

PROBLEME DE GASTROENTEROLOGIE

R. OANCEA — **Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul hepatopatiilor etanolice — 455**

V. STOICA, ŞT. ŞUŢEANU — **Aspecte de imunopatologie a tubului digestiv — 475**

H.D. BOLOŞIU — **Litiaza biliară: aspecte actuale ale unei boli clasice — 492**

PROBLEME DE HEMATOLOGIE 509

ŞT. BERCEANU, STELA ROMAN — **Anticorpii monoclonali. Importanţă biologică şi aplicaţii în patologie — 511**

ŞT. BERCEANU, M. VOICULESCU, R. GOLOGAN — **Crioglobulinemiile — 533**

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ANASTASATU CONSTANTIN, prof. dr. doc., I.M.F. Bucureşti, Clinica de Ftiziologie, Spitalul „Filaret".

BERCEA OVIDIU, conf. dr. doc., I.M.F. Bucureşti, Clinica de Ftiziologie, Spitalul „Filaret"

BERCEANU ŞTEFAN, prof. dr. doc., I.M.F. Bucureşti, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

BITTNER JEAN, dr. în medicină, şef de laborator, Inst. „Dr. I. Cantacuzino".

DUICULESCU DAN, medic principal de specialitate, Clinica de Boli Infecţioase şi Tropicale, Spitalul „Dr. V. Babeş".

BOGDAN MIRON, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală III, Spitalul Municipal.

BOLOŞIU HORAŢIU, dr. în medicină, şef de lucrări, I.M.F. Cluj, Clinica Medicală II.

CINTEZĂ MIRCEA, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală III, Spitalul Municipal.

GEAVLETE AURELIAN, dr. în medicină, şef de lucrări, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală II, Spitalul „Titan".

GOLOGAN RADU, dr. în medicină, medic principal de specialitate, Clinica de Hematologie, Spitalul „Fundeni".

GHERASIM EUGENIA, dr. în medicină, medic primar gr. III, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

GHERASIM LEONIDA, prof. dr., I.M.F., Bucureşti, Clinica Medicală III, Spitalul Municipal.

JELEA ALEXANDRU, dr. în medicină, medic primar gr. II, Policlinica „Dr. I. Cantacuzino".

ILINCA DOINA, dr. în medicină, cercetător ştiinţific principal, şef de laborator histocompatibilitate HLA la Centrul de Hematologie Bucureşti.

ION IOAN COSTICĂ, prof. dr., I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală I, Spitalul Municipal.

MANUCHIAN MANUEL, dr. în medicină, şef de lucrări, I.M.F., Bucureşti, Catedra de Farmacologie.

MOISE ANCA, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

OANCEA POMPILIA, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

OANCEA ROMULUS, conf. dr., I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Fundeni".

PĂUN LUDOVIC, prof. dr., I.M.F. Bucureşti, Clinica de Boli Infecţioase şi Tropicale, Spitalul „Dr. V. Babeş".

ROMAN STELA, dr. în medicină, cercetător principal III, Institutul „Dr. V. Babeş".

STOICA VICTOR, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

STOICESCU MARIETA, dr. în medicină, medic primar gr. III, Centrul Metodologic de Reumatologie, Bucureşti.

STROESCU VALENTIN, prof. dr. doc., I.M.F. Bucureşti, Catedra de Farmacologie.

ŞUŢEANU ŞTEFAN, prof. dr. doc. I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino".

TAINGIU LIDIA, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală I, Spitalul Municipal.

VOICULESCU MIHAI, dr. în medicină, asistent, I.M.F. Bucureşti, Clinica Medicală, Spitalul „Fundeni".

Cuvînt înainte

Ediția anterioară de „Actualități în medicina internă" a fost primită cu mult interes, ceea ce a constituit pentru noi un îndemn de a trece la redactarea unui nou volum.

Este foarte adevărat că în ultimii trei ani s-au acumulat noi date, unele foarte interesante, în diversele domenii ale medicinii interne. Am făcut și de data aceasta apel la personalități de prestigiu, cu mare competență în problemele pe care i-am rugat să le abordeze.

Vom prezenta, foarte concis, referatele cuprinse în monografia de față.

Deși sindromul de imunodeficiență dobîndită (SIDA = AIDS nu este o boală din sfera medicinii interne, ne-am gîndit că este un capitol pe care trebuie să-l cunoască în profunzime fiecare medic; este un referat amplu, realizat pe baza celor mai recente date din literatura medicală.*

O completare interesantă o constituie lucrarea următoare, în care se face o scurtă prezentare a retrovirusurilor umane, din rîndul cărora face parte și virusul responsabil de SIDA.

În domeniul inflamației, în ultimii ani s-au acumulat numeroase achiziții, care au schimbat radical tabloul acestui proces patologic, atît de des implicat în bolile interne; în sinteza pe care o prezentăm, datele noi sînt grefate pe cele clasice, astfel încît referatul constituie o sinteză amplă, la zi, a întregii problematici.

În cadrul problemelor de pneumoftiziologie, sînt prezentate: epidemiologia și tratamentul modern al tuberculozei pulmonare, etiopatogenia și tratamentul astmului bronșic (cu cele mai

* SIDA, fr. = Syndrome d'immunodeficience acquise.
AIDS, engl. = Acquired Immuno—Deficiency Syndrome.

Scanned with OKEN Scanner

recente date de fiziopatologie), diagnosticul și tratamentul infecțiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi (care sînt tot mai frecvent implicați în patologia respiratorie recentă), noțiuni de fiziopatologie bronhopulmonară, cu importante implicații terapeutice, o amplă caracterizare a cancerului bronhopulmonar, afecțiune cu o incidență în continuă creștere.

Dintre problemele de cardiologie, am sublinia importanța referatului consacrat infarctului miocardic netransmural, o formă de infarct cu particularități clinice, terapeutice și mai ales evolutive și prognostice. Blocantele ionilor de calciu, utilizate în primul rînd în bolile cardiovasculare, reprezintă una dintre cele mai importante achiziții terapeutice din ultimii ani; avem convingerea că această sinteză, concisă și deosebit de documentată, va fi citită cu multă atenție de toți medicii, dornici să cunoască noutățile terapeutice. Bolile de colagen sînt grave prin leziunile viscerale pe care le determină, astfel încît prezentarea implicațiilor lor cardiace este binevenită.

O descoperire recentă, care în mod sigur va avea și implicații practice în viitorul apropiat, o constituie factorul natriuretic atrial, prezentat în cadrul unui amplu referat.

Betablocantele nu sînt medicamente noi, dar datele recente, grefate pe cele anterioare, duc la conturarea imaginii actuale a acestui important grup de medicamente.

Reumatismele inflamatoare seronegative se bucură de o atenție deosebită în ultimii ani pe plan mondial, fiindu-le consacrate numeroase articole în presa de specialitate și comunicări în cadrul manifestărilor științifice. O prezentare a lor, ca și a două dintre principalele entități ce fac parte din acest cadru nosologic (sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy și artrita psoriazică), considerăm că va răspunde interesului existent pentru acest capitol de patologie reumatologică. Un alt referat, consacrat manifestărilor viscerale ale sclerodermiei, prezintă leziunile diferitelor sisteme și organe, care conferă gravitatea acestei boli, dealtminteri benignă.

Aplicațiile geneticii în reumatologie sînt numeroase și utile; referatul privitor la antigenele HLA în bolile reumatice constituie un exemplu convingător în acest sens.

Actuala ediție a actualităților cuprinde și probleme de nefrologie, subcapitol deosebit de interesant, grație celor două ample și documentate referate: unul consacrat glomerulonefrite-

Scanned with OKEN Scanner

lor primitive, altul prezentînd problematica bolilor renale la femeile de vîrstă fertilă.

În cadrul capitolului de gastroenterologie sînt cuprinse referiri la patologia ficatului (hepatopatia etanolică), la patologia căilor biliare (litiaza biliară) şi date recente privind imunopatologia tubului digestiv.

Cartea se încheie cu capitolul de hematologie, fiind prezentate două dintre cele mai interesante probleme din acest domeniu: problema anticorpilor monoclonali, care au — şi mai ales, vor avea — o mare importanţă în diagnosticul şi tratamentul a numeroase boli, şi problema crioglobulinemiilor, afecţiuni diagnosticate şi tratate mai eficient în ultimii ani.

Sperăm că şi această ediţie va fi considerată utilă de medici şi va fi la fel de bine primită ca şi cea anterioară.

Prof. dr. doc. ŞT. ŞUŢEANU

Scanned with OKEN Scanner

probleme generale

Scanned with OKEN Scanner

Infecția cu HIV*

(Human Immunodeficiency Virus — virusul imunodeficienței umane)**

L. PĂUN

Cunoașterea sub toate aspectele (clinic, diagnostic, epidemiologic) a infecției cu HIV este foarte necesară, nu numai pentru că SIDA reprezintă o actualitate medicală, ci și pentru motivul că boala este grevată de o incidență în continuă creștere în multe zone ale globului și de o mortalitate de peste 50% în decurs de doi ani, în medie, de la stabilirea diagnosticului.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) (1), cunoscut pînă în luna mai 1986 sub denumirea de LAV/HTLV — III (2, 3, 4) a fost izolat, la începutul anului 1983, din cultura limfocitelor unui bolnav care prezenta tabloul clinic de ARC *(Aids Related Complex)*, una dintre formele clinice ale infecției cu HIV de echipa condusă de Luc-Montagnier de la Institutul Pasteur din Paris (2), iar în luna mai 1984 (3, 4) de cercetătorii americani conduși de Robert Gallo; această descoperire venea să dea suport etiopatogenic unor manifestări clinice, ce fuseseră sesizate cu doi ani în urmă, în S.U.A., atunci cînd Michael Gottlieb a diagnosticat infecția pulmonară cu *Pneumocistis carinii* la un grup de trei homosexuali tineri, infecție cunoscută a se dezvolta îndeosebi la copiii cu deficiențe imune (5, 6). În anii care au urmat, istoria naturală a infecției cu HIV a fost completată cu elemente esențiale (tabelul I).

Impactul *psihologic* (datorită difuzării rapide a infecției) și *economic* (datorită costului extrem de ridicat — cost mediu pentru un tratament între 46—165 000 de dolari — și a ineficienței terapiei) a generat și continuă să genereze eforturi conjugate, coordonate la nivel mondial de către O.M.S. pentru supraveghere și combatere. În ciuda acestor eforturi *terapia etiologică* (atît a agentului responsabil, cît și a infecțiilor oportuniste supraadăugate), cea de *corectare a deficitului imunologic*, ca și *profilaxia specifică* (vaccinul) sînt departe de a genera speranțe justificate pentru viitorul apropiat (următorii 5 ani (1); o singură cale: de *„încetinire a difuzării infecției* rămîne informarea și *educația populației*", ceea ce, cu toate avantajele pe care le prezintă, nu acoperă integral obiectivul (1).

* Principalele informații utile corpului medical.

** Sindrom caracterizat prin apariția infecțiilor oportuniste (virale, bacteriene, parazitare, fungice) a sarcomului Kaposi sau a limfomului (altul decît limfomul Hodgkin) susținute prin semne clinice și probe de laborator, la o persoană sub 60 de ani, la care imunodeficiența (celulară în special) nu se poate atribui unei alte cauze.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

SIDA — SCURT ISTORIC

1977—1978 Primele cazuri de SIDA apar probabil în SUA, Haiti şi Africa	*1979* Sarcomul Kaposi de tip agresiv descris la bolnavii africani din Europa	*1981* Sarcomul Kaposi şi infecţiile oportuniste descrise la homosexualii din SUA. Suspectarea transmiterii pe cale sexuală	*1982* Stabilirea definiţiei de către C.D.C.— Atlanta	*1983* 2 500 cazuri raportate în SUA	*1984* Primele studii indicînd SIDA la heterosexualii din Africa	*1985* Dezvoltarea testelor de tip ELISA Testarea donatorilor din SUA	*1986 iulie* 29 000 cazuri raportate de 71 de ţări
			1982—1983 Stabilirea transmiterii prin transfuzie de sînge, droguri i.v., cale congenitală		*1983—1984* Identificarea HIV în Franţa şi SUA	*1985* HIV izolat din LCR şi celule din creier	*1986* La nivel mondial se estimează 5—10 milioane persoane infectate cu HIV
			1982 Primele programe de educaţie şi informare pentru homosexuali		*1984* Atestarea tropismului HIV pentru T_4		*1986* OMS elaborează programe de strategie pentru controlul SIDA

(DIN *POPULATION REPORTS* NR. 6, IULIE—AUGUST 1986)

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum rezultă din aprecierile făcute de H. Mahler cu privire la răspîndirea infecției în lume, în iunie 1986 (7), infecția părea să implice la acea dată 5—10 milioane purtători asimptomatici, 300 000—500 000 cu simptomatologie de infecție cu HIV (în afară de SIDA) și 100 000 de persoane cu diagnosticul de SIDA și aceasta în lipsa posibilităților tehnice de diagnostic în toate țările și, în consecință, a unei subraportări (1, 7) (fig. 1).

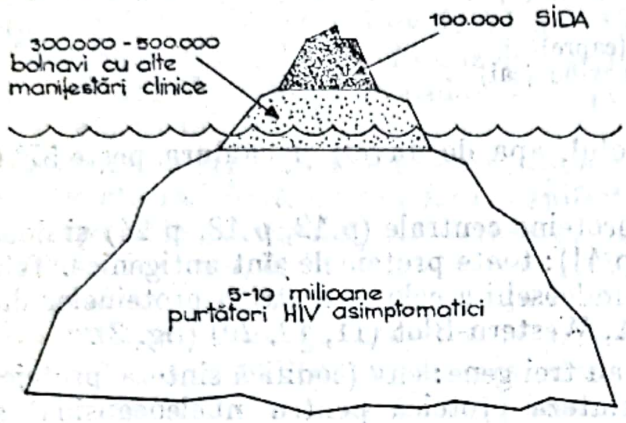


Fig. 1 — Estimarea la nivel mondial a numărului de bolnavi cu SIDA, a celor cu alte manifestări clinice, precum și a purtătorilor asimptomatici.

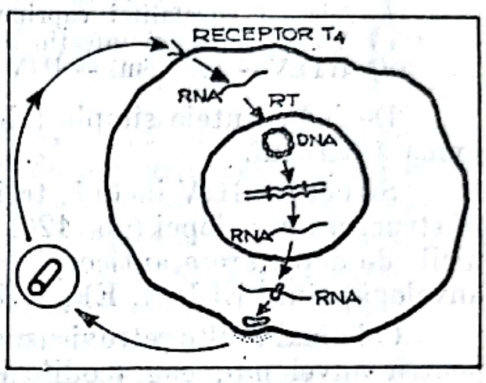


Fig. 2 — Reprezentarea schematică a replicării retrovirusurilor.

Descoperirea altor tipuri de virus (HIV_2, HTLV, IV) (8, 9, 10, 11) și comportamentul antigenic diferențiat pe zone geografice și pe individ, complică supravegherea, raportarea și combaterea, într-o situație epidemiologică mondială, caracterizată prin extinderea continuă a infecției și atingerii unor cifre de morbiditate îngrijorătoare în unele zone endemice (12).

Multe dintre dificultățile ce se întîlnesc în cunoașterea evoluției infecției naturale cu HIV se datoresc particularităților agentului etiologic (11), modalităților și căilor de transmitere a infecției.

Pentru aceste rațiuni OMS a declarat infecția cu HIV o boală transmisibilă (1), subliniind particularitatea de a fi transmisă în principal pe cale sexuală (13, 14).

Etiologie

Denumirea actuală a agentului etiologic al SIDA (acceptată oficial în anul 1986 de Comisia Internațională de Taxonomia Virusurilor și apoi de O.M.S.) este de *Human Immunodeficiency Virus — HIV*, *Virusul imunodeficienței umane* (15, 16).

HIV este un nou tip de retrovirus uman; el posedă, similar tuturor retrovirusurilor (fig. 2), o enzimă (reverstranscriptaza), care-i permite transformarea RNA în DNA (invers decît la alte virusuri) și includerea DNA în codul genetic al celulelor, ca provirus, care în anumite condiții induce multiplicarea virală (17, 18, 19).

Scanned with OKEN Scanner

*Clasificarea retrovirusurilor**

I. *Oncovirinae (oncogene):*

a) Virusul leucemiei aviare (păsări)
b) Virusul sarcomului Rous (păsări)
c) HTLV — I (om)
d) HTLV — II (om)

II. *Lentivirinae (neoncogene, patogene):*

a) Virusul visna (oi)
b) Virusul encefalitei caprine (capre)
c) Virusul anemiei infecţioase ecvine (cai)
d) HTLV — III (om) — HIV

Dezinfectantele simple (alcoolul, apa de Javel) şi căldura peste 57° C omoară virusul.

Structura HIV include trei proteine centrale (p 12, p 18, p 24) şi două în structura anvelopei (gp 120, gp 41): toate proteinele sînt antigenice. Tehnicile de detectare a anticorpilor (îndeosebi a celor împotriva proteinelor din anvelopă) sînt: ELISA, EF, RIPA, Western-Blot (11, 19, 20) (fig. 3).

Cele mai multe retrovirusuri au trei gene: env (codifică sinteza proteică pentru anvelopă), gag (codifică sinteza proteică pentru nucleocapsidă) şi pol (codifică sinteza reverstranscriptazei); HIV are şapte gene funcţionale: env, gag, pol, tat-III, trs, sor şi 3 orf; tat III pare să fie implicată în modularea sintezei de proteine virale (20 a).

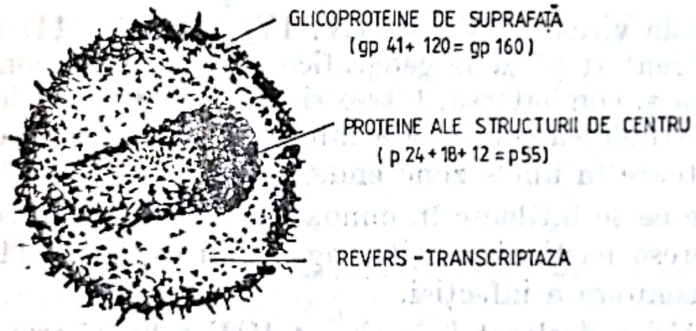


Fig. 3 — Morfologia HIV (după P. Holland, 1986).

HIV manifestă tropism special pentru sistemul limfoid şi pentru cel nervos: limfocitele T_4, T_8, macrofage, celulele stem din măduvă, celulele dendritice din ganglionii limfatici, macrofagele din piele, considerate de unii autori (23) ca adăpostind în principal virusul, neuronii (mai rar), celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale, din care a fost cultivat pe culturi de limfocite umane, la care se adaugă reverstranscriptaza şi un blocant al interferonului (11, 21, 22, 23, 24, 25).

HIV se replică în limfocitele T_4 *helper*, producînd efect citopatic, precum şi diminuarea funcţiei complexe de reglare a răspunsului imun, pe care o îndeplineşte acest tip de celule (prin eliberarea unor proteine imundepre-

* De remarcat existenţa la maimuţe (maimuţele verzi în Africa şi *maccacus* în Asia) a unui virus (sau mai multe), asemănător (structural, biologic, imunologic şi ca manifestări clinice) cu HIV. Aceste virusuri au fost denumite STLV *(Simian T Limphotrophyc Virus)* şi studiul lor continuă în vederea obţinerii de date cu privire la probarea posibilităţilor selectării, în trecut, a unor mutante, ce au dus la apariţia HIV (?) (11).

Scanned with OKEN Scanner

soare din anvelopă) (11, 21, 26). În sistemul nervos, HIV pare să determine un efect patogenic direct, distinct de imunodeficiență (20, 21).

HIV infectează celulele SNC, măduvei spinării și nervilor periferici (de unde a fost izolat prin culturi) (11, 27, 28, 9, 30, 31, 32, 33, 34) și determină manifestări clinice complexe și variate (35).

O particularitate a HIV o constituie faptul că acesta se replică în prezența anticorpilor (11); de asemenea, posedă capacitatea de a-și modifica structura antigenică în cursul evoluției infecției la om (24).

În ultimul timp, HIV a fost izolat de la bolnavi de către cercetătorii francezi, iar HTLV—IV a fost izolat de la persoane sănătoase de către cercetătorii americani (8, 10, 11).

Capacitatea HIV de a se *integra în genomul celular*, *de a persista* în celulele infectate *indefinit*, cu sau fără manifestări de patogenitate, și de a-și releva activitatea patogenică sub influența unor stimuli antigenici (de obicei alte infecții virale, inclusiv infecția cu HIV), *de a evolua lent* (36) cu incubații lungi și cu sfîrșit invariabil fatal (în forma clinică denumită SIDA), face din HIV un agent etiologic deosebit de periculos, a cărui evoluție în gazda umană se constituie în secvențe imprevizibile ce nu sînt în totalitate descifrate. Poate că tocmai slaba rezistență în mediul exterior a făcut ca intimitatea de dezvoltare în celulele umane, îndeosebi limfo- și neurotropismul său, să fie prevalentă asupra altor caractere și să-i fi conferit o patogenitate atît de complexă.

Epidemiologie

În ordinea importanței (după ce prima observație clinică a infecției cu HIV a fost de ordin epidemiologic: pneumonia cu *Pneumocisti carinii* apărută la trei tineri homosexuali) (5, 6), s-ar cere răspunsuri la următoarele întrebări:

1. Este infecția cu HIV (manifestă clinic) o entitate clinică nouă?

2. Care este originea geografică a infecției?

3. Care sînt căile de răspîndire?

4. Care sînt grupele de risc: locul și importanța lor în difuzarea infecției?

1. În anul 1981 s-au făcut primele observații clinice ale infecției cu HIV în S.U.A. (1, 5, 6), deși primul caz probabil a fost semnalat în anii 1977—1978 (20, 21); incursiunile în trecut (prin detectarea anticorpilor în serul păstrat la băncile de sînge din Africa) au putut să se extindă pînă în jurul anilor 1960—1970 (11, 37, 38, 39) sau poate chiar pînă în anul 1959 (40). Dezvoltarea epidemiei în maniera actuală n-ar fi putut rămîne neobservată de-a lungul timpului, *ceea ce dă suport presupunerii că modalitatea actuală de evoluție a infecției cu HIV este de dată recentă* (11, 12).

2. După multe cercetări s-a ajuns la un consens în a considera originea geografică a infecției în unele țări din Africa de unde a fost răspîndită, predominant, în America de Nord și de acolo (ori/ și direct din Africa) în Europa (1, 11, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44).

Descoperirea și izolarea la bolnavii din Africa a unui nou virus, denumit în final HIV_2 (8, 9, 10, 11) și care provoacă o boală similară cu SIDA, contribuie la întărirea acestei concepții.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea epidemiei și dimensiunile răspîndirii infecției (practic în lumea întreagă) susțin „universalitatea" actuală a infecției (12, 42, 43).

3. Avînd în vedere că între căile de transmitere a infecției și grupele majore de risc este o legătură indisolubilă, ne vom referi în continuare la acestea.

HIV este prezent în concentrații infestante în sînge, spermă și posibil în secreția cervicală (14), ceea ce face ca transmiterea lui să se realizeze prin sînge și preparate de sînge, instrumente medicale contaminate, în cursul unor practici sîngerînde (tatuaj, circumcizie etc.), inclusiv în cursul injectării de droguri i.v., prin spermă (homo- și heterosexual), de la mamă la făt (înainte, în cursul și după naștere) (45), sau prin secreția cervicală în cursul contactului sexual, dar și prin donarea de organe pentru transplante și de spermă (1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 42, 43, 44).

Transmiterea sexuală, modalitatea majoră de răspîndire a infecției (14, 42, 46, 47, 48) se realizează de către homosexuali, bisexuali, heterosexuali; un rol important în transmiterea heterosexuală îl au prostituatele (14) și numărul crescut al partenerilor sexuali anonimi (1, 14, 121, 46).

4. Predominanța în grupele de risc a homosexualilor masculini (pînă la peste 80% în S.U.A. și Anglia) (14), a consumatorilor de droguri pe cale i.v. (în S.U.A. și Europa: Italia, Spania, Grecia) (48), a transmiterii predominant heterosexuale în țările Africii (43), a unui procent mic al infecției în țările Asiei de Sud-Est și în țările Europei de Est (50) susțin diferențierea modalităților de transmitere, respectiv a structurii grupelor de risc și nivelul modalității în funcție de *comportamentul sexual al populației* și de utilizarea pe cale i.v. a drogurilor (13, 14, 51, 52, 53).

Transmiterea infecției prin înțepături de insecte sau în cursul activităților obișnuite nu este probată (14, 24, 55); transmiterea la personalul sanitar (prin înțepături cu ace contaminate) se produce mult mai rar decît în hepatita B (41, 56).

Unitară etiologic (deci determinată de mai multe tipuri de virus), infecția cu HIV trebuie cunoscută și particularizată epidemiologic pe baza condițiilor diferite din fiecare zonă geografică.

Mecanismul de producere a infecției

HIV este introdus în organism în condițiile existenței unor soluții de continuitate a pielii sau, în special, a mucoaselor în cursul contactului cu sîngele, sperma sau secrețiile cervicale aparținînd persoanelor infectate (administrare de sînge sau preparate de sînge infectate, transplant de organe, însămînțări artificiale cu spermă recoltată de la persoane infectate, utilizarea seringilor contaminate de către consumatorii de droguri) sau prin contaminare de la mamă la făt (14).

Virusul este introdus în organism fie sub formă liberă, fie inclus în limfocitele infectate și manifestă *tropism* pentru celulele care posedă pe suprafață „receptori celulari", de care se atașează și pătrunde în celulă infectînd-o (11, 19, 20).

Scanned with OKEN Scanner

Virusul manifestă față de limfocitele T_4 *helper-inducer*, tropism special, „*limfotropism*", ca și pentru alte celule ale sistemului imun, dar și pentru celulele sistemului nervos *neurotropism*" (11, 21).

După atașarea pe suprafața celulei, prin intermediul receptorilor de pe suprafața acesteia, virusul pătrunde în citoplasmă, eliberînd RNA și reverstranscriptaza (11, 20).

În continuare, pot avea loc trei căi de evoluție a infecției (20).

O primă cale de evoluție a infecției duce la transformarea RNA în DNA, cu ajutorul reverstranscriptazei; DNA proviral poate intra în nucleul limfocitelor, unde poate rămîne neintegrat sau se integrează în DNA-ul celulei gazdă, unde poate rămîne în stare „dormantă" pentru o perioadă de timp indefinită, fără să producă efecte patogene (11, 20).

A doua posibilitate de evoluție se referă la inițierea replicării virale de către genomul HIV: particulele virale părăsesc celula, traversînd membrana acesteia, și infectează alte celule. În acest proces se dezvoltă un efect citopatic asupra limfocitelor T_4 *helper* cu liză celulară (11, 20).

A treia cale duce la formarea de celule multinucleate — gigante prin atașarea limfocitelor neinfectate de cele infectate, fuzionarea lor și formarea de sinciții; în final, celulele infectate mor (20).

Tulburările imunologice în infecția cu HIV

Pentru a descifra secvențele patologice care stau la baza tulburărilor imunologice în infecția cu HIV, este necesar, pe scurt, să conturăm comportamentul sistemului uman de apărare imună în infecțiile cu virusuri.

I. După depășirea barierelor naturale ale organismului de către virus și după ce celulele au fost infectate, acestea din urmă secretă interferoni, care stimulează limfocitele dotate cu citotoxicitate naturală (NK), a căror activitate este maximă în prima sau a doua zi după infecție (26). Următoarele celule care intervin sînt macrofagele, ce înglobează și digeră virusul, îl prepară pentru a fi prezentat ca stimul limfocitelor și, pe această cale, induc răspunsul limfocitelor (26).

Macrofagele intervin în mai multe moduri (26):

a) Pregătesc — „prepară" — antigenul (virusul sau particulele sale antigenice) pentru a fi recunoscute de limfocitele T_4 *(helper-inducer)*.

b) Secretă monochine (proteine): gama-interferon și interleuchina 1 ($I.L._1$); interleuchina 1 activează celulele T pentru a recunoaște antigenul viral pe suprafața celulelor și le pregătește pentru diviziune (proliferare).

Celulele T activate produc, la rîndul lor, limfochine: interleuchina 2 (secretată de celulele T_4 și T_8), care mediază etapa următoare a răspunsului imun.

Interleuchina 2 acționează asupra limfocitelor T, care, stimulate de interleuchina 1 și de antigen, proliferează și se constituie într-o clonă de celule mature: limfocitele T citotoxice, *helper* și supresor. La o săptămînă după infecție, limfocitele T_8 citotoxice lizează celulele (organismului) infectate cu

Scanned with OKEN Scanner

virus și pot întrerupe evoluția infecției. Limfocitele dotate cu efect supresor, al căror număr crește mai lent decît al celor citotoxice, determină diminuarea și întreruperea răspunsului imun în cîteva săptămîni.

O „populație" de limfocite T persistă probabil toată viața pentru a conserva memoria imună, la fel cum se produce cu limfocitele B (fig. 4).

II. Imunitatea prin anticorpi joacă un rol mai puțin important în apărarea împotriva infecțiilor cu virusuri. Limfocitele B primesc din partea limfocitelor T_4 *(inducer/helper)* un semnal transmis prin interferoni sau prin

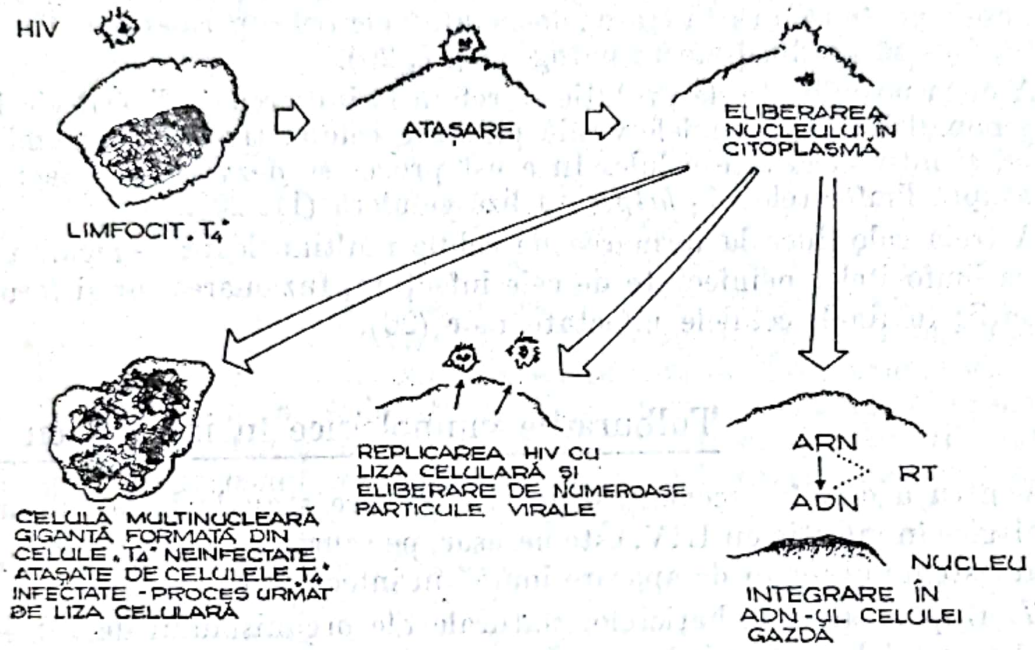


Fig. 4 — Mecanismul infecției cu HIV și efectul asupra limfocitelor T_4 (după P. Holland, 1986).

contact direct, în urma căruia celulele B antigen-specifice se multiplică, dînd naștere la o clasă mare de celule plasmatice secretoare de anticorpi și la o populație de celule B cu memorie celulară (ambele tipuri de celule cu memorie imunologică — T sau B — sînt capabile să răspundă prompt, similar și rapid la un nou semnal imunologic specific).

Diminuarea și întreruperea răspunsului de către limfocitele T_8 *(supresor)* se produce și asupra limfocitelor B.

Prin localizarea cu predilecție a HIV în limfocitele T_4 *helper-inducer*, în care se multiplică și produce liză sau/și diminuarea funcțională (26), HIV induce *tulburări în sistemul imun celular, dar și în cel umoral:* limfopenie în special prin scăderea limfocitelor T_4; raportul T_4/T_8 (normal 2) este mult mai redus, uneori chiar inversat (21) (fig. 5).

La aceasta, se adaugă modificări funcționale importante ale limfocitelor T_4, care nu răspund (proliferează) la stimularea antigenică specifică (anatoxina tetanică), se pare datorită pierderii capacității de a recunoaște antigenul și nu a celei de a prolifera, defect care apare precoce (21): anergie cuta-

Scanned with OKEN Scanner

nată, reducerea citotoxicității. Se produc, de asemenea, tulburări în funcția monocitelor, care nu răspund normal la stimuli și prezintă diminuarea capacității de a distruge substanțele străine (21).

Sub influența unor stimuli virali, poate chiar a HIV, limfocitele B devin hiperactive și nu răspund adecvat la stimularea prin antigenele unor

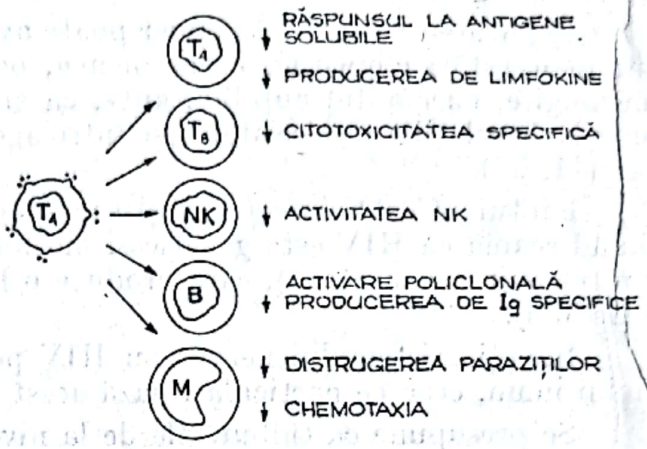


Fig. 5 — Consecințele infecției cu HIV a celulelor T_4 asupra diverselor compartimente ale sistemului imun.

agenți etiologici implicați în infecțiile oportuniste (21); se declanșează mecanisme autoimune nedorite (21).

Aceste tulburări, care se desfășoară în timp, duc în final la constituirea depresiei imunitare ireversibile, care creează cîmp liber de manifestare infecțiilor oportuniste (virale, bacteriene, parazitare și fungice) și tumorilor (sarcomul Kaposi și limfoamele, altele decît limfomul Hodgkin) (fig. 6).

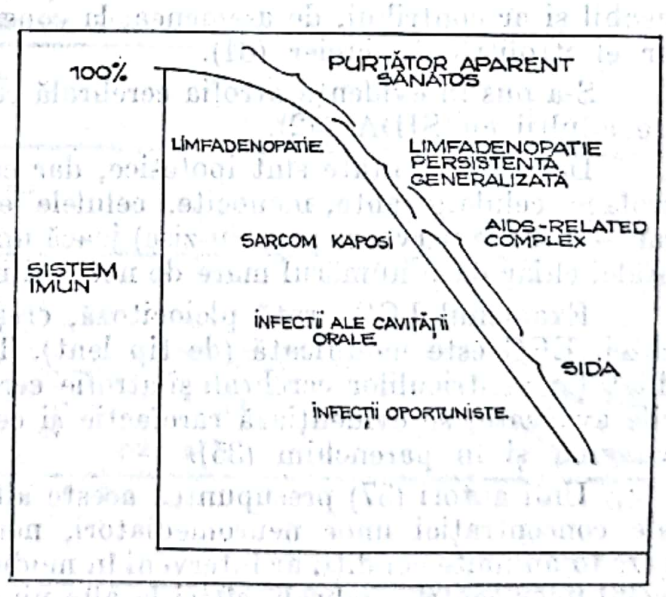


Fig. 6 — Corelarea dintre statusul sistemului imun și sindroamele clinice.

Neuroinfecția produsă de HIV *și neuropatogenitatea* acestuia constituie un domeniu de descoperire, descifrare și descriere recentă și reprezintă delimitarea tulburărilor induse consecutiv localizării HIV în țesuturile nervoase (creier, măduva spinării, nervi periferici) și producerii de leziuni.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea infecției cu HIV la nivelul sistemului nervos și constituirea leziunilor ce stau la baza entităților clinice descrise a fost demonstrată prin probe de laborator (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Virusul vehiculat de macrofage depășește bariera hematoencefalică și infectează: astrocitele, nevrogliile, celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale, neuronii, aceasta realizîndu-se probabil în urma contactului direct între macrofagele infectate cu tipurile de celule menționate (11, 21, 27).

Replicarea virusului în creier poate avea loc fără să producă de la început manifestări clinice și, de asemenea, poate induce entități clinice acute (meningite, encefalite) autolimitante, ca și evoluții subacute ori cronice, în funcție de relațiile care se stabilesc între agentul etiologic și organismul infectat (11, 21).

Faptul că HIV infectează și se replică în creier nu este surprinzător, ținînd seama că HIV este genetic și morfologic asemănător cu virusul visna (un retrovirus neurotrop), care produce o boală cronică degenerativă la animale (36).

Infecția sistemului nervos cu HIV poate evolua fără implicarea sistemului imun, ceea ce particularizează acest tip de manifestări clinice (11).

Se presupune că tulburările de la nivelul sistemului nervos se datoresc constituirii edemului cerebral cu predominanță în substanța albă, îndeosebi în tractusurile fibroase albe, care fac legătura între diferite zone cerebrale. Aceste tulburări pot întrerupe comunicările nervoase normale și pot induce tulburări, inclusiv demența (61).

La constituirea edemului ar putea contribui macrofagele, care ar pătrunde în substanța albă, unde ar elibera substanțe solubile, responsabile de inducerea și a altor tipuri de leziuni (11, 61).

Infectarea celulelor endoteliale ar putea face peretele capilarelor permeabil și ar contribui, de asemenea, la constituirea edemului și a tulburărilor electrolitice în creier (61).

S-a pus în evidență atrofia cerebrală ce însoțește demența la 60% dintre adulții cu SIDA (42).

Datele prezentate sînt ipotetice, dar celulele infectate din creier (macrofage, celule gigante, monocite, celulele endoteliale și chiar — mult mai rar — celulele nervoase propriu-zise) joacă un rol în dereglarea funcțiilor cerebrale, chiar dacă numărul mare de neuroni infectați cu HIV este redus (11).

Examenul LCR arată pleiocitoză, creșterea proteinelor, scăderea glucozei. EEG este modificată (de tip lent). Tomografia computerizată arată dilatația ventriculilor cerebrali și atrofie cerebrală. Histopatologic (în cazurile avansate) se evidențiază rarefacție și celule multinucleate gigante perivascular și în parenchim (35).

Unii autori (57) presupun că aceste alterări sînt însoțite de modificări ale concentrației unor neuromediatori, neurotransmițători, neurohormoni, care în anumite condiții ar interveni în modularea funcțiilor imune atît la nivelul unor centri cerebrali, cît și la alte nivele din organism, contribuind la producerea depresiei imune.

Recent au fost descrise manifestări clinice neurologice la copil, ce atestă alterarea funcției cerebrale și calcifierea nucleilor cerebrali de la baza creierului (58).

Scanned with OKEN Scanner

Studiul prospectiv al unor copii, a căror apartenență la o grupă de risc era confirmată, a pus în evidență celulele multinucleate gigante, atrofia creierului, care par a se datora modificărilor din substanța albă; de asemenea, apar modificări în substanța albă și la adulți. Copiii prezintă diminuarea funcțiilor cerebrale și pot ajunge la demență, ca și adulții, dacă trăiesc mai mult timp (60).

Evoluție

Infecția cu HIV la om poate evolua sub mai multe forme:

1. *Asimptomatică* (considerată între 50—100 pentru un caz de SIDA manifest), în care virusul se poate integra (sau nu) în genomul celular, poate induce (sau nu) producerea de anticorpi, dar persoana infectată transmite infecția (1, 42).

2. *Acută*, în cursul căreia apar tablouri clinice autolimitante: mononucleoză, meningită, encefalită, leziuni ale măduvei spinării și ale nervilor periferici, hipertrofie ganglionară, boală acută cu erupții cutanate, angine; aceste manifestări apar la aproximativ 20% dintre persoanele infectate, îndeosebi la cei ce fac parte din grupele de risc, după incubații variabile (6—59 de zile); odată cu dispariția simptomatologiei clinice se pot evidenția anticorpii (20, 42, 60).

3. *Subacută* cunoscută și sub denumirea de *AIDS — Related Complex (ARC)* și dominată de febră prelungită, hipertrofie ganglionară (nespecifică histologic), cu cel puțin două localizări în afara celor inghinale și cu durată de peste 3 luni, scădere în greutate (peste 10%), diaree profuză, candidoză bucală și esofagiană (20, 59, 60) (fig. 7).

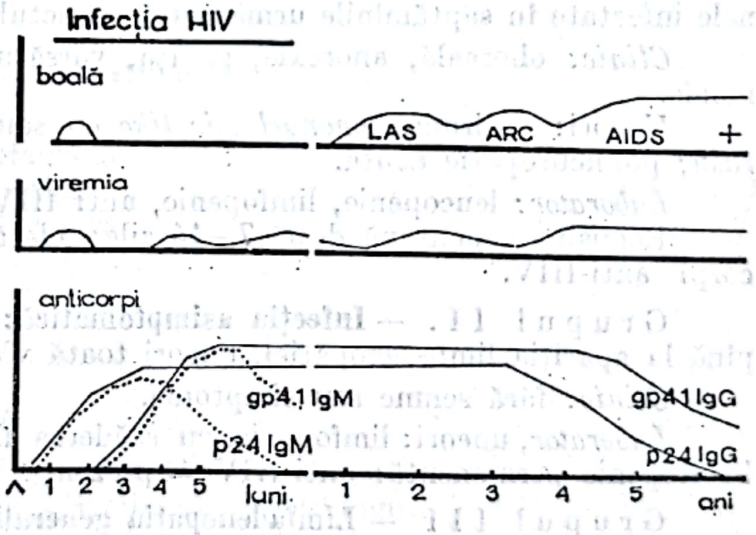


Fig. 7 — Evoluția infecției cu HIV.

Manifestările clinice asociate cu SIDA apar la 20—50% din persoanele infectate (42).

În cursul evoluției subacute se poate izola agentul etiologic și, de asemenea, se detectează anticorpii; 7—10% dintre cei care prezintă semnele clinice caracteristice pentru ARC se pare că evoluează către constituirea simptomatologiei majore — SIDA.

Scanned with OKEN Scanner

4. *Cronică*, ceea ce corespunde cu constituirea simptomatologiei complete a SIDA, în care depresia sistemului imunitar (deopotrivă prin citotoxicitate — asupra limfocitelor T_4 — și prin eliberarea substanțelor solubile, imunodepresoare) și leziunea sistemului nervos se împletesc și dau posibilitatea dezvoltării infecțiilor oportuniste, sarcomului Kaposi și limfoamelor cerebrale, atrofiei cerebrale sau calcificării unor zone din SNC (în special nucleii cerebrali de la baza creierului, la copii), tulburărilor funcționale consecutive alterării secreției neurohormonilor, neurotransmițătorilor etc. (20).

În tabelul II este prezentată clasificarea manifestărilor clinice în infecția cu HIV.

TABELUL II

CLASIFICAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE ÎN INFECȚIA CU HIV (20, 60)

Grupul I	— Infecția acută
Grupul II	— Infecția asimptomatică
Grupul III	— Limfadenopatia generalizată persistentă
Grupul IV	— Manifestările morbide în SIDA constituit:
	— Subgrupul A = maladia constituțională (generală)
	Subgrupul B = bolile neurologice
	Subgrupul C = bolile infecțioase (infecții oportuniste)
	Categoria C_1 = infecțiile secundare stabilite prin definiția CDC pentru SIDA
	Categoria C_2 = alte infecții secundare specifice
	Subgrupul D = neoplaziile secundare
	Subgrupul E = alte manifestări

Grupul I — **Infecția acută:** apare la aproximativ 20% din persoanele infectate în săptămînile următoare contactului infectant.

Clinic: oboseală, anorexie, greață, vărsături, febră, limfoadenopatie moale.

Uneori: sindrom *mononucleosis like* cu sau fără meningită aseptică; *rash;* polineuropatie acută.

Laborator: leucopenie, limfopenie, anti HIV — negativ.

Remisiune spontană după 7—14 zile; odată cu remisiunea apar anticorpi anti-HIV.

Grupul II. — **Infecția asimptomatică:** poate dura luni sau ani, pînă la apariția limfadenopatiei, uneori toată viața.

Clinic: fără semne sau simptome.

Laborator, uneori: limfopenie, cu scăderea limfocitelor T_4 *helper*, trombocitopenie permanentă; anti-HIV = prezenți.

Grupul III — **Limfadenopatia generalizată persistentă** (20—50% dintre persoanele infectate vor dezvolta tulburări asociate la SIDA); apare la luni sau ani după contactul infectant sau după infecția acută. Durează ani și ocazional se poate *remite.*

Clinic: ganglioni măriți (1 cm sau mai mari), situați în 2 arii (în afara zonei inghinale) și care persistă cel puțin 3 luni.

Laborator: anti—HIV = prezenți; limfopenie, trombocitopenie.

Scanned with OKEN Scanner

Grupul IV — **SIDA constituit:** apare după ani de la contactul infectant (se dezvoltă la 10—30% dintre persoanele infectate, în decursul a 5 ani după contactul infectant), fie după o perioadă de limfadenopatie generalizată, fie direct după maladia asimptomatică (anti-HIV prezenți), fie după manifestări clinice care pot aparține uneia sau mai multor subgrupe de astfel de manifestări.

Subgrup A: boala constituțională (generală).

Clinic: febră persistentă sau recurentă (durata peste 1 lună); slăbire progresivă (fără dietă sau efort) peste 10% din greutate. Diaree prelungită și profuză (durata peste 1 lună).

În Africa bolnavii aceștia se spune că suferă de *Slim disease* (boala slăbirii).

Subgrupul B: bolile neurologice.

Clinic:

— demență
— mielopatie
— neuropatie periferică
— simptome psihice

} în diferite grade, pure sau combinate între ele

Subgrupul C: bolile infecțioase secundare (infecțiile oportuniste).

Categoria C_1 (stabilite prin definiția CDC)

1. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*
2. Criptosporidiază cronică
3. Toxoplasmoză
4. Strongiloidoză extraintestinală
5. Isosporiază
6. Candidioză — esofagiană
   — bronșică
   — pulmonară
7. Criptococoză
8. Histoplasmoză
9. Micobacterioză
   — *M. avium*
   — *M. Kansasis*
10. Infecție cu virusul citomegalic
11. Infecție herpetică diseminată și prelungită
12. Leucoencefalopatie cronică multifocală progresivă

Categoria C_2 (altele)

1. Leucoplazie orală
2. Herpes zoster multidermatomal
3. Bacteriemie salmonelozică recurentă
4. Nocardioză

Scanned with OKEN Scanner

Subgrupul D: neoplaziile secundare
Sarcomul Kaposi
Limfomul non-Hodgkinian
Carcinoamele cu celule scuamoase
Limfomul primar cerebral

Subgrupul E: alte manifestări
Pneumonie interstițială cu limfocite
Boli ce coexistă cu infecția HIV, complicate sau agravate de aceasta.

Testele de laborator ce caracterizează și confirmă infecția cu HIV sînt cuprinse în tabelul III.

TABELUL III

TESTELE DE LABORATOR UTILE PENTRU DETECTAREA INFECȚIEI CU HIV

a) Detectarea anticorpilor anti-HIV și cultivarea (izolarea) virusului:
1. ELISA = pozitiv
2. RIA = pozitiv
3. I.F. = pozitiv
4. Cultivarea (izolarea) virusului prin cultivarea limfocitelor bolnavului

b) Teste de explorare a imunității:
1. Limfocitele:
— Nr. limfocitelor (scăzut)
— Teste de reactivitate cutanată = = negative
2. Limfocitele T (scăzute):
— Raportul T_4/T_8 (scăzut, normal 2)
— Proliferarea limfocitelor (scăzută)
— Citotoxicitatea limfocitelor (redusă)
3. Limfocitele B
— L.G.C. (crescute)
— Anticorpi (crescuți)
— virali
— autoanticorpi
— Complexe imune (numeroase)
4. Alte determinări
— T-miozină alfa$_1$ (crescută))
— Beta$_2$-microglobulină (crescută)
— Interferon (scăzut)
— Interleuchină$_2$ (scăzută)

Diagnosticul infecțiilor oportuniste, al proliferărilor tumorale și al manifestărilor nervoase (centrale și periferice) include metodologia specifică și nu constituie obiectivul lucrării de față.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se sprijină în prezent pe date epidemiologice, inclusiv apartenența la o grupă de risc, și clinice, fiind confirmat prin testarea anticorpilor (repetată), reconfirmată apoi prin tehnica Western-Blott (W.B.) sau prin imunofluorescență (I.F.).

Diagnosticul diferențial necesită atenție doar în ceea ce privește încadrarea diferitelor entități clinice și delimitarea altor cauze de imunodepresie (genetică, indusă prin boală, în special infecții virale și prin terapie, în principal prin corticoterapie și citostatice).

Cultivarea virusului, dificilă, necesită dotări speciale și nu exclude etiologia în cazurile cu rezultate negative.

În prezent, se fac eforturi pentru a se pune la punct tehnici capabile să detecteze antigenele virale în perioadele în care detectarea anticorpilor rămîne negativă.

Scanned with OKEN Scanner

În terapia infecției cu HIV, se urmăresc trei obiective: primul are în vedere să inactiveze sau să omoare HIV la persoanele infectate; al doilea, să refacă sau să reconstituie sistemul imun perturbat; al treilea, să trateze infecțiile oportuniste, cancerele și alte manifestări, ce apar la persoanele cu imunitate compromisă.

Posibilitățile actuale terapeutice pentru fiecare dintre cele trei obiective sînt fie de eficiență minimă, fie inexistente, fie numai cu efect temporar (21).

Dintre medicamentele care au fost încercate pentru a obține distrugerea virusului la persoanele infectate, numai AZT (3 azido-3-dideoxythamidina) a reușit să negativeze culturile pentru HIV și să reducă riscul de infecții oportuniste. Dificultatea selectării de substanțe antivirale constă în mecanismul complex de dezvoltare a infecției și multiplicării virale și în necesitatea de a obține substanțe ce pot traversa bariera hemato-encefalitică, pentru a acționa împotriva virusului ce infectează SNC (fig. 8).

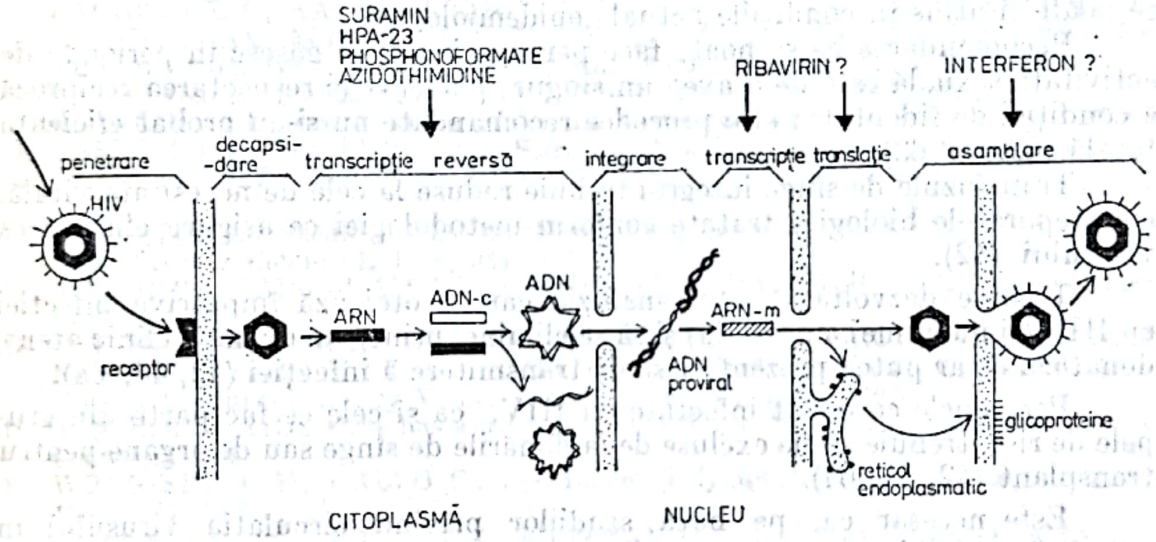


Fig. 8 — Posibile locuri de acțiune a medicamentelor antivirale.

Metodele de restaurare sau stimulare imună sau terapia etiologică combinată (utilizînd medicamentele antivirale ce acționează la diferite nivele) nu s-au dovedit a aduce ameliorări semnificative (21, 24).

Tratamentul infecțiilor oportuniste ce însoțesc SIDA pot fi eficiente, dar recăderile sînt foarte frecvente. Adesea terapia pentru infecțiile virale obișnuite (herpes, hepatice, virusul citomegalic) nu este eficient (21, 42).

Unii autori recomandă profilaxia cu sulfametoxazol-trimetroprim pentru prevenirea pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la persoanele ce au mai puțin de 300 limfocite T helper pe mm^3 (21).

Terapia infecției cu HIV rămîne deficitară în special în stadiul de SIDA, în care decesul se produce în peste 90% din cazuri după 2—3 ani de la stabilirea diagnosticului, în ciuda terapiei infecțiilor oportuniste, care, deși tratate corect, revin datorită imunodepresei.

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinarea împotriva infecției cu HIV reprezintă, în principiu, cea mai eficientă măsură de prevenire și a fost luată în studiu de îndată ce a fost stabilită etiologia SIDA.

Dificultățile preparării vaccinului constau în: existența variantelor agentului etiologic (HIV_1, HIV_2); capacitatea acestuia de a-și modifica structura antigenică, inclusiv în cursul evoluției infecției (de lungă durată) la om; dificultatea testării vaccinului pe cimpanzeu (sînt puține animale la dispoziție) ori pe om (62). Deși s-au făcut progrese, este greu de precizat intervalul de timp necesar pentru prepararea vaccinului (cel puțin 5 ani) (20). Cu cît se întîrzie prepararea vaccinului, cu atît masa persoanelor infectate crește; crește, de asemenea și proporția celor care dezvoltă SIDA (aproximativ 30%) și necesită terapie, deși fără speranță.

Datele prospective pentru Statele Unite ale Americii sînt estimate la circa 240 000 persoane cu SIDA în anul 1991 și 16 miliarde dolari costul terapiei (21). *Societatea amplifică cheltuielile în acest domeniu, cu fiecare zi de întîrziere în prepararea vaccinului.*

Măsurile de prevenire în etapa actuală se concentrează asupra educării și informării publicului cu privire la infecția cu HIV, căile de transmitere a infecției, măsurile de *încetinire a răspîndirii infecției*, fiind singurul obiectiv, ce poate fi atins în condițiile actuale epidemiologice.

Recomandarea ce se poate face persoanelor ce se găsesc în perioada de activitate sexuală este de a avea un singur partener și respectarea reciprocă a condiției de fidelitate; alte procedee recomandate nu și-au probat eficiența totală (42, 46, 63).

Transfuziile de sînge integral trebuie reduse la cele de necesitate vitală, iar preparatele biologice tratate conform metodologiei ce asigură eliminarea virusului (42).

Trebuie dezvoltată autotransfuzia care protejează împotriva infecției cu HIV (și nu numai a acesteia) și să se elimine, printr-un examen clinic atent, donatorii ce ar putea prezenta risc de transmitere a infecției (42, 46, 64).

Persoanele care sînt infectate cu HIV, ca și cele ce fac parte din grupele de risc, trebuie să fie excluse de la donările de sînge sau de organe pentru transplant (42, 46, 64).

Este necesar ca, pe baza studiilor privind circulația virusului în populație, să se introducă treptat controlul donărilor de sînge (cu toate că testul ELISA, care detectează anticorpii anti-HIV nu evidențiază toate infecțiile și că, chiar în țările cu morbiditate înaltă cazurile de SIDA transmise prin transfuzii nu depășesc 1—3%) (42, 46, 64).

Este, de asemenea, necesar controlul persoanelor care au petrecut un sejur mai îndelungat în țările cu morbiditate crescută prin infecția cu HIV, dar nu pentru cei cu sejururi scurte sau călătorii turistice.

Educația și informarea populației, îndeosebi a tinerilor, reprezintă singura măsură necesară și eficientă.

Persoanele care lucrează în laboratoare medicale, în care se execută analize de sînge vor trebui să respecte aceleași precauții ca pentru protecția împotriva infecției cu virusul hepatitei B, cu precizarea că doza infectantă pentru HIV este de cel puțin 10 ori mai mare (42).

Dezinfecția suprafețelor de lucru contaminate cu sîngele infectat se face cu: alcool, apă de Javel etc. (42).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. * * * AIDS, A Public Health Crisis Population Report, Series L, Number 6, July-August 1986.
2. BARRE-SINOUSSI F., CHERMAN J.C., REY F. et al. — Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risck for immune deficiency sindrome (AIDS), Science, 1983, 220 (4599), 868, 20.
3. GALLO R.C., SALAHUDDIN S.Z., POPOVIC M. et al. — Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV III) from patients with AIDS, and at risk for AIDS, Science, 1984, 224 (4648), 500.
4. POPOVIC M., SARWGADHARAN M.G., READ E., GALLO R.C., — Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus from patients with AIDS and pre-AIDS, Science, 1984, 224 (4648), 497.
5. GOTTLIEB M.S., SCHANKER H.M., FAN P.T., SAXON A., WEISMER D.O., POZALSKI I. — Pneumocystis pneumoniae, Los Angeles Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981, 30 (21), 250.
6. FRIEDMAN-KIEN A., LAUBENSTEIN L., MARMOV M. et al. — Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men, New York City and California Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981, 30 (25), 305.
7. MAHLER H. — Opening speech presented at International Conference on AIDS, Paris, June 23—25, 1986, p. 5.
8. CLAVEL FR., GUÉTARD DENISE, VEZINET-BRUN FRANCOISE, CHAMARET SOPHIE, REY-ANNE MARIE, FORREIRA-SANTOS O.M., LAURENT G. ANNE, DAUGUET CH., KATLAMA CHRISTINE, ROUZIOUX CHRISTINE, KLATZMAN D., CHAMPALIMAND L.J., MONTAGNIER L., — Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS, Science, 1986, 233, 343.
9. * * * — Nouveaux virus du SIDA identifiés, Transf. Intern., 1986, 43, 1.
10. BLANC M. — L'autre virus du SIDA, La Recherche, 1986, V, 17, 179, 97.
11. GALLO C.R. — The AIDS virus, Scientific American, Januarie 1987, p. 39.
12. * * * — The AIDS Pandemic, Science and the Citizen, Scientific American, 1987, p. 50.
13. * * * — Sex and Needles, Noot Insects and Pigs, Speed AIDS in Florida Town, Science, News & Comment, 1986, 334, 415.
14. ADLER W. — ABC of AIDS Development of Epidemic, Brit. Med. J., 1986, 294, 1 083.
15. CATFIN J., HAOSE A., LEVY A., MONTAGNIER L., OROSZLAN S., TEICH NATALIE, TEMIN H., TOYOSHIMA K., VARMUS H., VAGT P., WEIS R. — Human Immunodeficiency Virus, Science, 1986, 232, Letter 697.
16. JAN M.M. — AIDS virus has a new name — perhaps! Science, 1986, 232, News & Comment, 699.
17. WONG-STAAL F., GALLO C.R. — Human T lymphotropic retroviruses, Nature, 1985, 317, 395.
18. MONTAGNIER L., BRUNET J., KATZMAN D. — Le SIDA et son virus, La Recherche, 1985, V. 16, 167, 750.
19. MONTAGNIER L. — Viral Etiology of AIDS, Euro-Meeting AIDS Containment, Graz, 7—9 April 1986.
20. HOLLAND V.P. — The Human Immunodeficiency Virus and the spectrum of its infection, Sorin Medica, 1986.
21. * * * — Mobilizing Against AIDS, Harvard University Press, 1986.
22. DE VITA V.T., HELLMAN S. JR., ROSENBERG S.A. — AIDS, etiology, diagnosis, treatement and prevention, J.P. Lippincott Company, 1985.
23. KALOTE GINA — Biomedical priefings: where is the AIDS virus Harbored; a perspective an degenerative brain disease, Science, 1986, 232, 1 196.
24. MELNICK L.J. — Distribution of AIDS and other virus in blood, bone marrow, lymph nodes and brain of patients in early and late stages of the acquired immune deficiency syndrome, Arzheim-Forsch., 1986, Drug Rez., 36 (I), 6.
25. MONTAGNIER L. — The AIDS Virus: An Update communication: SPI International Conference on AIDS, 23—25 July 1986, Abstracts pag. 25.
26. LAURENCE J. — The immune system in AIDS, Scientific American, 1985, december, 70.
27. BLACK H. — HTLV III, AIDS, and the Brain, New Engl. J. Med., 1985, 12, 1 538.

Scanned with OKEN Scanner

28. RESNICK L., DI MARZO VERONESE FULVIA, SCHUPBACH J., TOURTELOTTA V.W., HO DE D., MULLER F., SHAPSHAK P., WOGT M., GOOPMAN O.J., MARKHAN D.P., GALLO C.R., — Intra-blood-barrier synthesis of HTLV III specific IgG, in patients with neurologic symptomes associated with a AIDS related complex, New Engl. J. Med. 1985, 12, 1 498.
29. ARNIX L.H., ASHER H.D., EPSTEIN G.L., GALLO C.R., ARTUR O.L., MONTAGNIER L., MILDOVAN DONNA — Infection of chimpazees by human T. lymphotropic retroviruses in brain and other tissues, from AIDS patients, Lancet, 1985, p. 55.
30. LEVY A.J., HOLLANDER H., SCHIMARBUKURO J., MILLS J., KAMINSKY L. — Isolation of AIDS — associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms, Lancet September, 1985, p. 586.
31. CARNE A.C., SMITH ANN, ELKINGTON G.S., PRESTON E.F., TEDDER S.R., SUTHERLAND SHEENA, DOLY M. HELLNA, CRASKE J. — Acute encephalopathy with seroconversion for anti HTLV III, Lancet, nov. 1985, p. 1 206.
32. PIETTE ANNE-MARIE, TUSEAU F., VIGNON DOMINIQUE, CHAPMAN A., PARROT GENEVIÈVE, LEIBOWITCH J., MONTAGNIER L. — Acute neuropathy coincident with seroconversion for anti LAV/HTLV III, Lancet, 1986, 852.
33. GOUDSMITH J., WALTERS C.E., BAKKER M., SMIT L., MORDAOSEC VAN J., HIRSCHE H.A.E., TUTUARIMA A.J., HERLMSER VAN J.H. — Intrathecal synthesis of antibodies to HTLV III in patients without AIDS or AIDS related complex, Brit. Med. J., 1986, 292, 1 231.
34. GOUDMITH J., PAUL A. DEBORAH, LANGE A.M. JOEP., SPECTMAN VAN J., NOORDAN DAR VAN J., HELM DER VAN J., HAYO WOLF DE F., EPSTEIN G.L., KRONE A.J., WILLY WALTERS CH. E., OLESKE M.J., CAUTINHO A.R. — Expression of immunodeficiency virus antigen (HIV-AG) in serum and Corebrospinal fluid during acute and chronic infection, Lancet, July 1986, p. 178.
35. CARNE A.C., — Neurological manifestations of human imunodeficiency virus infection, Brit. Med. J., 1986, v. 293, p. 262.
36. ING MING CHIN, YANIO A., DAHLBERG J.E., GAFIT ARNONA, SKUNTZ F. SUZANE, TRONICK S.R., AARONSEN S.A. — Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses, Nature, 1985, 317, p. 366.
37. BRUN-VÉZINET F., RIZOUX C., MONTAGNIER L. et al. — Prevalence of antibodies to lymphadenopathy-associated retrovirus in african patients with AIDS, Science, 1984, 226 (4 673), 453.
38. BIGBJERG I.C. — AIDS in a Danish surgeron (Zaire, 1976), Lancet, 1983 (8 330), 925, april 23.
39. WENDLER J., SCHNEIDER J., GRAS B., FLEMING F.A., HUUSMAUN G., SCHMITZ H. — Seroepidemiology of human immunodeficiency virus in Africa, Brit. Med. J., 1986, v. 293, 782.
40. NAHMIAS J.A., WEIS J., YAO X., LEE F., KODSI R., SCHAUFIELD M., MATTEWS T., BOLOGNESI D., DURACK D., MOTULSKY A., KAUKI P., ESSEX M. — Evidence for human infection with an AIDS/LAV-like virus in Central Africa 1959, Lancet, mai 31, 1986, 1 279.
41. LAUGONE J. — AIDS special report, Discover, december 1985, p. 26.
42. * * * SIDA/AIDS, OMS Report, Mars 1987.
43. BIGAR J.R. — The AIDS problem in Africa, Lancet, January 1986, p. 79.
44. BIGAR J.R. — The clinical features of HIV infection in Africa, Brit. Med. J., 1986, v. 293, 6 560, 1 454.
45. ROSSI D.H., GIAQUINTO C., GASSA DALLA D., VAGLIA R., ZACCHELLO F., BIANCHI CHIENO L. — LAV/HTLV III, congenital infection, International Conference on AIDS, Paris 23—25 July, 1986, p. 113.
46. * * * — Surgeon General's Report on acquired Immune deficiency syndrome, JAMA, 1986, 256, 2 783.
47. VOGT W.M., CRAVEN E.D., CRAWFORD F.D., VITT J.D., BYINGTON R., SCHOOLEY T.R., HIRSCH S.M. — Isolation of HTLV III/LAV from cervical secretions of women at risk for AIDS, Lancet, March 1986, p. 525.
48. WOFSY B. CONSTANCE, HAUER B.L., MICHAELIS A. BARBARA, COHEN B. JUDITH, PADIAN S. NANCY, EVANS A. LOUIS, LEVY A. — Isolation of AIDS — associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus, Lancet, March 1986, 527.
49. * * * — Acquired Immunodeficiency syndrom (AIDS) situation in the WHO European region as 31 December 1986, Veekly Epidem Rec., 1987, 62, 117.

Scanned with OKEN Scanner

50. *** — AIDS cases reported to WHO, by country as of 6 May 1987, Weekly Epidem. Rec., 1987, nr. 19.
51. MOSS R.A. — AIDS and intravenous drug use: the real heterosexual epidemic, Brit. Med. J., 1987, v. 294, nr. 6 569.
52. WEBER N.J., ROGERS A.L., SCOTT K., BERRIE E., HARRIS W.R.J., WADSWORTH J., MOSHTAEL O., MC MANUS T., JEFFRIES J.O., FINCHIAG J.A. — Three-year prospective study of HTLV/LAV infection in homosexual men, Lancet, May 1986, p. 1 179.
53. BRUN-VEZINET FRANÇOISE, JAGER G., ROGIOUX CHRISTINE, REY MARIE-ANNE, DAZZA CHRISTINE MARIA, CHAMARAT C., MONTAGNIER L. — Lack of evidence for human or simian T limphotropic tip III infection in pigmes, Lancet, April 1986, p. 834.
54. ZUCKERMAN J.A. — AIDS and insects, Brit. Med. J., 1986, v. 292, 1 094.
55. MADHOK R., GRECIE A.J., LOWE O.D.G., FARBES D.C. — Lack of HIV transmission by causal contact, Lancet, october 1986, p. 863.
56. GODDES M.A. — Risk of AIDS to health care workers, Brit. Med. J., 1986, v. 292, 711.
57. BARNES M. DEBORAH — Rallying against AIDS, Science, 1986, 233, 418.
58. BARNES M. DEBORAH — Brain function decline in children with AIDS, Science, 1986, 232, 1 196.
59. *** — Clasification system for HTLV/ III/LAV infections, Morbidity and Mortality Weekly Report, 1986, v. 35, 20, 334.
60. COOPER A.D., MACLEAN PRUDENCE, FINLAYSON R., MICHELMORE M.H., GOLD I., DONOVAN B., BARNES G.T., BROOKE P. — Acute AIDS retrovirus infection, Lancet, march 1985, p. 537.
61. YARCHOAN R., BRODER S. — Development of antiretroviraltherapy for acquired immunodeficiency syndrome and related disorders, New Engl. J., 1987, v. 316, 9, 557.
62. *** — Rapport sur les discussions informelles sur les essais d'efficacité du vaccin contre le SIDA chez les populations humaines, WHA/AIDS/SPA/81.
63. WELLINGS KAYE — AIDS and the Condom, Brit. Med. J., 1986, v. 293, 1 259.
64. BARBER ANNE — AIDS from blood transfusions the NIH Record 1, 1987, XXIX nr. 8, Departement of Healt Human Service National Institute of Health.

Scanned with OKEN Scanner

Retrovirusurile umane

D. DUICULESCU

Retrovirusurile sînt virusuri cu ARN, care se multiplică prin intermediul unui ADN proviral, format prin transcripție, după modelul ARN viral. Această particularitate de multiplicare este posibilă datorită unei enzime specifice retrovirusurilor, denumită reverstranscriptază.

ADN proviral este integrat în genomul celulei gazdă, unde poate persista sub formă latentă sau poate iniția replicarea virală, prin transcripția de ARN mesager.

Din 1910 — data la care a fost izolat primul retrovirus de către Peyton Rous — și pînă în 1978 nu s-a putut demonstra cert implicarea retrovirusurilor în patologia umană. În această perioadă au fost izolate și caracterizate retrovirusuri cu rol patogen la animale (păsări, mamifere, reptile și pești). Ele au fost clasificate în trei subfamilii: *Oncovirinae* (sau virusuri tumorale), *Lentivirinae* (produc infecții lente ale sistemului nervos, plămînul, articulațiilor și au *in vitro* efect citolitic) și *Spumavirinae* (al căror rol patogen nu a fost încă demonstrat).

Dintre *Lentivirinae* sînt mai bine cunoscute: virusul visna, virusul anemiei infecțioase ecvine, virusul artritei și cenfalitei caprine și STLV III *(simian T cell Lymphotropic virus)*, descris mai recent.

Genomul retrovirusurilor conține trei gene (1:) gag, pol și env, care codifică proteinele virale ale structurii de centru, ale reverstranscriptazei și, respectiv, ale structurii de suprafață. Genomul viral este flancat la fiecare capăt de secvențe cunoscute, sub denumirea de LTR (secvențe terminale lungi repetative), cu rol în inițierea și controlul sintezei de proteine virale.

Unele *Oncovirinae* conțin în genom gene „onc", implicate în procesul de malignizare.

Suprimarea uneia sau mai multor gene poate duce la apariția unui virus defectiv, care nu mai codifică totalitatea proteinelor virale (2).

Coinfecția sau suprainfecția cu virus *helper* poate determina, în acest caz, trecerea din faza de infecție latentă într-o fază de infecție productivă, precum și / sau apariția de recombinanți virali (2).

De asemenea, modificări de structură antigenică (prin fenomene de *shift* și *drift)* pot să apară în cursul transmiterii de tip orizontal (prin mutație — descrise la virusul visna) sau de tip vertical (la virusurile endogene xenotrope), astfel încît variabilitatea antigenică devine una din trăsăturile impor-

Scanned with OKEN Scanner

tante ale retrovirusurilor, în condițiile transmiterii infecției între organismele din aceeași specie sau la alte specii animale.

În anul 1978, Gallo și colab. (3,4) izolează și identifică primul retrovirus uman denumit HTLV-I (Human T cell Leukemia virus I) din culturile de celule T, provenind de la bolnavi cu ATL *(adult T cell leukemia)* — o formă particulară de leucemie, descrisă în sudul Japoniei și Caraibe. Boala a fost descrisă în 1977 de Takatzuki și se caracterizează prin hipercalcemie, infecții oportuniste, deces rapid (în 2—4 luni de la debutul clinic).

Numeroasele izolate de virus la bolnavii cu această formă de leucemie, studiile serologice și epidemiologice, au permis ca HTLV-I să fie considerat agentul etiologic al ATL (5).

În anul 1982 este izolat al doilea retrovirus uman (HTLV—II), de la un bolnav cu *hairy leukemia* (leucemia cu celule păroase) (6).

Numărul mic de izolate virale de la această formă de leucemie nu permite încă să se tragă o concluzie asupra rolului patogen al acestui virus.

Atît HTLV—I și HTLV—II, prin proprietatea de a induce transformarea cu caracter leucemic a celulelor T, au fost încadrate în subfamilia *Oncovirinae* a retrovirusurilor.

În anul 1983, Luc Montagnier și, în 1984, Robert Gallo izolează al treilea retrovirus uman, considerat a fi agentul etiologic al sindromului de imunodeficiență cîștigată. Denumit inițial LAV *(Lymphadenopathy Associated Virus)*, HTVL—III *(Human T-cell Limphotrofic Virus)*, ARN (AIDS — Associated Retrovirus), Comisia Internațională de Taxonomia Virusurilor a adoptat în 1986 nomenclatura HIV *(Human Immunodeficiency Virus)*.

Datorită caracteristicilor structurale și proprietăților biologice, a fost încadrat în subfamilia *Lentivirinae* (efect citolitic, infecții ale sistemului nervos central). Este asemănător (prin proprietăți morfologice, de cultivabilitate, tropism pentru celulele T_4, reacții serologice încrucișate) cu STLV—III izolat de la *Macaccus* și *Cercophithecus Aethiops* (7).

Din punct de vedere morfologic,la microscopie electronică apare ca o particulă sferică cu diametrul de 110 nm, cu partea centrală situată asimetric, sub formă de bară sau trapez. Structura de suprafață este constituită dintr-un strat glicoproteic (gp 120 și gp 41) și dintr-un strat lipidic. Capsida este formată din proteinele p 24, p 18, și p 12 (8). Reverstranscriptaza există sub două forme, cu greutate moleculară diferită: 51 000 și 66 000 daltoni. Este intens imunogenă și cu activitate dependentă de Mg^{++}. ARN-ul este dublu catenar și este constituit din cîte 9 200 de nucleotide. În afara genelor comune retrovirusurilor (gag, pol și env), HIV conține încă patru gene: tat III, trs, sor și 3 orf. Ele nu codifică proteine structurale virale, ci reglează exprimarea genelor. Tat III ar părea să fie implicată, în mod special, în procesul de translație a proteinelor virale (9).

Virusul a fost cultivat din limfocitele T_4 în prezența interleukinei 2 și anti-interferonului. α-Limfocitele eliberează virusul în a 10-a, a 20-a zi după stimulare cu fitohemaglutinină (PHA) (10). În cultură, celulele infectate iau aspect de celule gigante multinucleate, fază urmată de liza celulară. Pentru producția de virus se utilizează liniile celulare limfoblastice (H_9 sau CEM).

Este un virus puțin rezistent în mediul înconjurător. Este distrus în 10 min la circa 60°C, ca și de către toate antisepticele uzuale.

Scanned with OKEN Scanner

HIV manifestă tropism pentru celulele care au la suprafață moleculele T_4 (receptorul specific al virusului), în special limfocite T_4, dar și macrofage, limfocite B, precum și pentru sistemul nervos central.

Toate componentele structurale virale amintite sînt antigenice. După infecție, la aproximativ 6—8 săptămîni, apar anticorpi anti-p 24 iar la 10—12 săptămîni anti-gp 41. Anti-p 24 și anti-gp 41 sînt decelați prin metode de tip ELISA, iar anticorpii pentru celelalte structuri virale prin metode de tip imunoblot și RIPA.

Ei rămîn la un titru înalt pe toată durata vieții, titru ce poate să scadă în faza terminală a bolii. În unele cazuri s-au decelat, deobicei în titru foarte scăzut, anticorpi de tip neutralizant.

Recent au fost descrise încă două retrovirusuri umane: HIV 2 și HTLV IV; HIV 2 a fost izolat pentru prima dată în Africa de Vest (ulterior și în Europa și SUA) de la bolnavi cu sindrom de imunodeficiență cîștigată (11). Are aceeași morfologie, limfotropism și efect citopatic ca și HIV 1, de care diferă prin structura genomului (în special la nivelul genei env). HTLV IV a fost izolat de la trei purtători sănătoși din Senegal. Nu s-a demonstrat, pînă în prezent, patogenitatea acestui virus.

Bibliografie

1. BALTIMORE D. — Tumor Viruses, Cold Spring Harbor, Symposium of Quantitative Biology, 1974, 39, 1 187—1 200.
2. WEISS R. — The Persistence of Retroviruses, Virus Persistence Symposium — 1982.
3. POILESZ H.I., RUCETTI F.W., GAZDAR F.A., BUNN P.A., MINNA J.D., GALLO R.C. — Proc. Natl., Acad. Science, U.S.A., 1980, 12, 7 415.
4. GALLO R.C. — Scientific American, December 1986, p. 87.
5. KALYANARAMAN V.S., SARNGARDHARAN M.G., GALLO R.C. — Proc. Natl. Acad. Science, U.S.A., 1982, 79, 1 653.
6. KALYANARAMAN V.S. et al. — Science (Wasch.), 1982, 218, 571—573.
7. ZUCKERMAN A.J. — Brit. Med. J., 1986, 292, 158.
8. GALLO R.C. — Spectrum der Wissenschaft, März 1987, 82.
9. KIROAKI NITSUYA, SAMUEL BRODER — Nature, 1987, 325, 773.
10. CHERMANN J.C., BARRÉ F. — Contr. Oncol., 1987, 24, 177.
11. CLOVEL F., BRUN-VEZINET F. — C.R. Acad., Science, Paris, 1986, 13, 485.

Scanned with OKEN Scanner

Date actuale asupra inflamației

ANCA MOISE, ȘT. ȘUȚEANU

Introducere

Deși cunoscut și studiat de peste un secol, procesul inflamator continuă să suscite interes. Mărturie stau multitudinea de cercetări, sintezele și monografiile recente. Acest interes este susținut de poziția deosebită pe care o are inflamația în contextul mecanismelor de apărare a organismului; cu toate că nespecific, repetîndu-se uniform indiferent de ceea ce îl induce, răspunsul inflamator are relații cu răspunsul imunologic. Pe de o parte, în reacțiile care îl constituie sînt folosite căi activatoare și amplificatoare imunologice: sistemul complement, receptorii celulari pentru imunoglobuline, factorii celulari eliberați de celulele imunocompetente. Pe de altă parte, în cursul desfășurării lui apar produse, care nu numai că pot influența celulele imunocompetente, dar pot oferi sistemului imun antigen pentru inițierea răspunsului imunologic. Acest antigen provine deseori din activitatea finală a fagocitelor în focarul inflamator: anumite porțiuni din materialul dezintegrat în fagolizozomi sînt exocitate și „prezentate" celulelor imunologice, care le „codifică" pentru prelucrarea imunologică ulterioară.

Pe lîngă interesul teoretic pentru descifrarea în continuare a acestor interrelații, există o stringentă necesitate de a se cunoaște practic metodele de explorare și de monitorizare farmacologică a inflamației, date fiind implicațiile ei în patologie. Devine evident că orice nouă informație despre componentele răspunsului inflamator este utilă pentru completarea modelului teoretic al acestui proces și poate servi la înțelegerea unor noi mecanisme patogenetice, sau la elaborarea de mijloace antiinflamatorii adecvate. Se apreciază că în ultimii ani, odată cu unele descoperiri interdisciplinare majore, ca existența radicalilor toxici ai oxigenului, biosinteza de eicosanoide, descifrarea structurii chimice și sinteza de laborator a multor factori cu activitate biologică etc., atît modelul teoretic al inflamației, cît și implicațiile ei clinice, diagnostice și terapeutice, s-au îmbogățit substanțial.

În această lumină, după cum afirmă diferiți autori, a prezenta date noi despre răspunsul inflamator, este o sarcină grea. Dificultatea este creată mai ales de găsirea unui mod de inserare cît mai precisă a noilor date, într-un model de proces inflamator, care se actualizează prin însăși această inserare.

Scanned with OKEN Scanner

Ținînd seama de modul de prezentare din cîteva monografii recente, Weissman — 1974 (83), Vane și Ferreira 1978 (78), Movat — 1985 (52) și din unele sinteze — Cohen și colab. — 1979 (15), Abramson și colab. — 1981 (1), Willoughtby și colab., 1982 (85), Advances în Inflammatory Research, vol. 5, 1982, Raven Press — (89), Herberman 1982 (88), Bach — 1982 (6), Forrest — 1983 (28) am optat pentru înfățișarea didactică a principalelor date noi, în contextul modelului clasic al procesului inflamator, împărțit pe etape. În acest fel, cititorul va distinge achizițiile recente.

A. Etiologia inflamației

Proces nespecific, inflamația are o etiologie multifactorială. Ea poate fi indusă de sute de agenți etiologici, în condiții etiologice variate.

1. Agenții etiologici

Agenții etiologici ai inflamației sînt foarte variați. Saragea (64) îi enumeră grupați:

— microorganisme patogene (bacterii, virusuri, rickettsii etc.);

— paraziți animali (mono- și pluriceluari);

— unii agenți fizici (radiațiile ionizante și neionizante, energia electrică, frigul, căldura, traumele mecanice etc.);

— substanțe chimice exogene (ulei de croton, terebentină, caolin, dextran, carageină etc.);

— substanțe chimice endogene, de tipul acizilor biliari, ureei etc. (care produc leziuni la nivelul sediului eliminării lor din organism, pe alte căi decît cele fiziologice);

— produșii nespecifici și specifici, rezultați din procese necrotice sau din distrugeri (striviri) tisulare etc.

Robbin și colab. (59) menționează și: hipoxie, modificările bruște ale presiunii atmosferice, poluanții atmosferici, insecticidele, ierbicidele, unele medicamente, reacțiile imunologice, alterările genetice, dezechilibrele nutriționale, radicalii liberi, radicalii toxici ai oxigenului etc.

— De reținut că există numeroși agenți etiologici, care, pe lîngă leziunile locale pe care le provoacă, stimulează și sistemul imun. De exemplu, unii agenți — care au proprietăți imunogene sau de haptenă — se cuplează cu un „purtător" (proteină tisulară) și devin antigene complete. Alți agenți produc leziuni moderate în țesuturile lezate, dar aici apar substanțe devenite *non self* pentru gazdă, sînt autoantigenice. Răspunsul imun sau autoimun specific, pe care îl induce acest tip de antigene complică reacția inflamatorie simplă, modificîndu-i mecanismul de declanșare, cît și intensitatea și durata, transformînd-o într-o reacție inflamatorie imunologică și sau autoimunologică. Reiese că, în afară de varietatea agenților etiologici, felul inflamației este determinat și de anumite condiții etiologice.

Mult simplificată, această problemă a etiologiei inflamației, care este considerată de Donovan probabil drept cel mai general răspuns al corpului la invadatori și distrugători tisulari, se prezintă numai ca: *a)* inflamații infecțioase; *b)* inflamații neinfecțioase (21).

Scanned with OKEN Scanner

2. Categorii etiopatogenetice ale inflamației: inflamații neimunologice și inflamații imunologice

Agenții etiologici ai inflamației pot acționa direct, dar inflamațiile „simple", neimunologice, sînt rare pentru că, în realitate, agresiunea majorității agenților etiologici interferează primitiv sau secundar desfășurarea altor mecanisme, nespecifice sau specifice de apărare; aceste mecanisme atribuie procesului inflamator o gamă largă de aspecte, cele mai complexe realizînd tipul de „reacție inflamatorie imunologică". Snyderman (71) distinge că răspunsurile inflamatorii mediate de sistemul imun pot fi clasate în 4 tipuri (tabelul I): inflamația mediată de anticorpi citotoxici, inflamația inițiată de

TABELUI I

RĂSPUNSURI INFLAMATORII MEDIATE DE SISTEMUL IMUN (PROCESE IMUNOPATOLOGICE)
(DUPĂ SNYDERMAN, 1986)

Tipul de inflamație	Componentul de recunoaștere imună	Mediatorul solubil	Răspunsul inflamator	Exemple de boli
Reaginic/ alergic	IgE	Produse ale celulelor bazofile și mastocite (histamină, metaboliți arachidonici)	Congestie imediată, constricție musculară	Atopie, anafilaxie
Anticorpi citotoxici	IgG IgM	Complement	Liza sau fagocitoza antigenelor circulante, inflamație acută în țesuturi	Anemie hemolitică autoimună; trombocitopenie asociată cu lupus eritematos
Complexe imune	IgG IgM	Complement	Acumularea de neutrofile și macrofage	Poliartrită reumatoidă, lupus eritematos
Hipersensibilitate tardivă	Limfocite T	Citokine	Infiltrat de celule mononucleate	Tuberculoză, sarcoidoză, polimiozită, granulomatoză, vasculită

complexele imune, inflamația inițiată de leucocite mononucleare (reacțiile de hipersensibilitate tardivă). Caracteristicile inflamației care se dezvoltă depind de natura și cantitatea antigenelor care o inițiază, de trăsăturile genetice ale gazdei, de localizarea antigenului și de componentul de recunoaștere al sistemului imun, cu care reacționează antigenul. Clinic, este posibil ca mai multe tipuri de reacții inflamatorii imunologice să aibă loc simultan; inflamația poate prezenta o gamă largă de aspecte, de la simplul eritem local la distrugerea selectivă a unor organe; în cazul anafilaxiei sistemice, reacția inflamatorie poate produce moarte subită.

Sinovita reumatoidă — inflamație mediată imunologic

Anatomopatologic, sinovita reumatoidă, după Fassbender, 1984 (4), are următoarele componente: fibrină, celule sinoviale de înveliș și stromale, limfocite, plasmocite, granulocite, siderofage, vase sanguine, focare de ne-

Scanned with OKEN Scanner

croză. Celulele sinoviale *a* (fagocitare) înglobează complexe imune IgG — FR, ca și polinuclearele, care imigrează în spațiul articular, cîștigînd aspectul de ragocit. În spațiul închis al articulației se produce o activare a sistemului lizozomal, distrugere de celule, eliberare de substanțe flogogene, cu distrugerea structurilor anatomice învecinate (13). Inflamația, proliferarea și infiltrația sînt caracteristicile principale ale sinovitei reumatoide (71).

În faza precoce se produce proliferarea celulelor sinoviale, apar depuneri de fibrină, polinuclearele predomină procentual și în ele se găsesc complexe imuneIgG—FR, așa cum am menționat. Complementul scade și componenta C_{5a} cu proprietăți chimioatractante se activează, exercitîndu-și efectul binecunoscut. În stratul sinovial are loc și o proliferare a vaselor sanguine mici și se aglomerează celelalte elemente celulare.

În fazele mai avansate, membrana sinovială se îngroașă mult, datorită tendinței de proliferare a tuturor componentelor și se formează vilozitățile către cavitatea articulară și cartilagiu, adică apare panusul.

Invadarea structurilor învecinate (cartilaj, os subcondral, tendoane) este de fapt aspectul tipic destructiv al sinovitei reumatoide, care, în final, după distrugerea colagenului și proteoglicanilor din matricea cartilaginoasă, ajunge la resorbția osoasă, cu formarea eroziunilor caracteristice.

Mecanismele patogenetice ale sinovitei reumatoide sînt de o deosebită complexitate (13,71). Elementul inițiator este endocitoza complexelor imune, care conțin factori reumatoizi în prezența complementului activat; în aceste condiții, se produc factori chimiotactici, acumularea nutrofilelor fagocitante de complexe imune, dar care se și degranulează, eliberînd enzime lizozomale și radicali toxici de oxigen. Totodată, are loc o producție crescută de limfokine.

Dacă agentul etiologic, stimulul antigenic cu acțiune intensă și prelungită ce induce alterări structurale ale IgG — anticorp, care devine antigenică și reactivă față de factorii reumatoizi, nu se cunoaște sigur (au fost implicate antigene de origine nucleară și anticorpi antinucleari corespunzători) (13), există opinii recente, care așteaptă confirmarea, în legătură cu un parvovirus, care a fost găsit în poliartrita reumatoidă și care lipsește în artroze (71).

În inflamația reumatoidă, există toți factorii participanți la răspunsul inflamator în general; Ciobanu (1984) consideră că fibrina poate fi factor de cronicizare a artritei reumatoide; complementul este activat local pe cale clasică a reacției antigen-anticorp, ca și pe cale alternă — mai ales după ce s-a precizat însemnătatea factorului B activat, care activează C_3 și apoi activează secvența terminală C_{5-9}. Acest fenomen este mai pregnant, desigur, în formele de boală seropozitivă. Sistemul complementului contribuie probabil și indirect la realizarea răspunsului inflamator prin: factori chimiotactici, care atrag leucocitele în focar, stimularea aderenței acestora și a eliberării constituenților lizozomali. Activarea mastocitelor prin anafilatoxină și liza trombocitelor, cu stimularea formării de eicosanoide, a procesului de coagulare și de depozitare a fibrinei și complexelor imune, întregesc acest cadru complex. Amploarea acțiunii lizozomale și mai ales distrucția celulară masivă, „fagocitoza frustrată" și produșii oxigenați toxici O_2^-, H_2O_2, oxigenul nativ, radicalul OH sînt considerate de către Ciobanu drept elemente deosebit de importante în acest context.

Scanned with OKEN Scanner

Păușescu E., în 1983, a subliniat „dualismul funcțional" al prostaglandinelor din seria E, care în sinovita reumatoidă au unele efecte proinflamatorii, ca și efecte antiinflamatorii, dar în același timp și faptul că mecanismul inflamației cronice din poliartrita reumatoidă este doar o componentă a sinovitei din această boală (58).

Proteinele cationice, proteazele neutre (care convertesc activ bradikininogenul în bradikinină), activatorul plasminogenului, toți acești produși lizozomali duc după cum se exprimă plastic V. Ciobanu la „exaltarea" proprietăților antigenice ale substraturilor proteice, cu alterarea structurilor secundare și terțiare, „demascare" de situsuri angajate anterior în zone care în molecula nativă erau inaccesibile. Se creează o secvență autoîntreținută, inflamația locală autoperpetuîndu-se și prin producerea continuă de IgG și factori reumatoizi de către celulele limfoide din infiltratul membranei sinoviale, sechestrării factorilor reumatoizi circulanți la nivelul articulației, a fluxului leucocitar continuu spre lichidul sinovial, precum și activării complementului pe ambele căi și existenței permanente de materiale antigenice noi, rezultate din subprodușii inflamației (13).

Predominanța limfocitelor T în infiltratul inflamator în membrana sinovială, prezența celulelor de tip Sézary (celule T activate), asocierea limfocitelor și plasmocitelor cu macrofagele, prezența de IgG și IgM în lichidul sinovial, care sînt anticorpi citotoxici, ridică și următoarea problemă: limfocitele T și B mici extravazează din vasele membranei sinoviale, dispunîndu-se în zonele perivasculare, suferind transformarea blastică sub acțiunea unui antigen încă neidentificat; celulele T eliberează mediatori ai imunității celulare, care accentuează acumularea macrofagelor și alterarea fibroblaștilor. Limfocitele T cu efect *helper* (stimulator al producției de anticorpi) au acțiune citotoxică directă și prin limfokine, în vreme ce efectul limfocitelor T subpresoare scade. Celulele T ucigașe pot distruge țesuturi fără intervenția complementului; în poliartrita reumatoidă s-a demonstrat că limfocitele din sîngele periferic au acțiuni citotoxice asupra sinoviocitelor reumatoide.

În demineralizarea osoasă sînt incriminate lichide biologic active, acțiunea heparinei eliberate din mastocite, care crește resorbția de os și creșterea activității factorului activator al osteoclastelor.

În privința achizițiilor mai recente asupra proteinelor de fază acută (orozomucoidul — l-acid-glicoproteina — AGP și 1-antichimiotripsina-ACHT), în poliartrita reumatoidă, boală inflamatorie cronică, cu perioade de remisiune și exacerbare, se poate afirma, după Pawlowski și colab., că: determinarea nivelurilor serice ale acestor marcheri de inflamație este utilă medicului practician, dacă se poate realiza afinoimunoelectroforeză încrucișată cu concanavalină A ca ligant și care arată microheterogenitatea acestor glicoproteine în serul sănătos și în poliartrita reumatoidă inactivă: cu creșterea gradului de inactivitate, nivelurile de microheterogenitate ale AGP și ACHT se schimbă, diferențele fiind mai importante pentru AGP. Determinarea proteinei C reactive și compararea valorilor sale cu cele ale variantelor de AGP arată corelație semnificativă între nivelul seric al AGP și al proteinei C reactive, astfel că pentru aprecierea activității bolii reumatoide determinarea acestor proteine de fază acută are un rol deosebit (57).

Scanned with OKEN Scanner

B. Mecanismul de declanşare a inflamaţiei

Oricare ar fi agentul etiologic şi condiţia etiopatogenică, apariţia inflamaţiei este determinată de un anumit mecanism de declanşare. Se admite — Rvan şi Majno 1977 (62); Saragea, 1982 (64); Olinescu, 1984 (55); Robbins şi colab., 1984 (59); Lecompte, 1982 (43) — că debutul reacţiilor caracteristice tuturor formelor de inflamaţie este constituit din două tipuri de modificări (tabelul II), care determină anumite efecte. Aceste efecte, la început reacţii iniţiale ale inflamaţiei, dezvoltă apoi treptat în jurul lor modificări vasculare, modificări celulare şi modificări umorale, care vor constitui adevărate etape în evoluţia procesului inflamator.

TABELUL II

MECANISMUL DE DECLANŞARE A INFLAMAŢIEI

1. Stimularea terminaţiilor nervoase senzitive
2. Alterări iniţiale ale ţesutului interstiţial şi ale celulelor parenchimatoase

1. *Stimularea terminaţiilor nervoase senzitive.* Stimularea terminaţiilor nervoase senzitive produce, prin reflexe de axon, creşterea calibrului vaselor mici (arteriole şi venule cu un diametru sub 30 microni şi capilare). La modificările de calibru vascular se adaugă şi creşterea permeabilităţii vaselor mici.

2. *Alterări iniţiale ale ţesutului interstiţial şi ale celulelor parenchimatoase.* Acţiunea directă a agenţilor etiologici ai inflamaţiei produce alterări iniţiale ale ţesutului interstiţial şi ale celulelor parenchimatoase. Ca urmare, mai ales colagenul şi proteinele necolagenice, interstiţiale şi celulare (eliberate prin lezări în zona afectată), sînt denaturate de activatori locali sau proveniţi din plasma sanguină. Astfel, sînt generaţi, în principal, o serie de factori chimioatractanţi, iar mai tîrziu o serie de amplificatori umorali ai inflamaţiei.

C. Modificări vasculare

În cursul procesului inflamator au loc modificări vasculare în sectorul microcirculaţiei din zona lezată (tabelul III).

TABELUL III

MODIFICĂRILE VASCULARE INIŢIALE DIN INFLAMAŢIE (ÎN SECTORUL MICROCIRCULAŢIEI

1. Modificări ale calibrului vascular
2. Modificări ale vitezei de circulaţie a sîngelui
3. Creşterea permeabilităţii vaselor mici.

Trebuie spus de la început că din aceste modificări vasculare rezultă binecunoscutele semne ale inflamaţiei locale — hiperemie, creşterea temperaturii, tumefiere, durerea şi pierderea funcţionalităţii. Modificările vasculare,

Scanned with OKEN Scanner

inițiale și nespecifice, au o importanță primordială în dezvoltarea procesului inflamator pentru că — în principal — favorizează trecerea din curentul sanguin în interstițiu, a diverși activatori și creează condițiile pentru emigrarea leucocitelor din sîngele circulant în focarul inflamator (18, 21, 43, 90).

1. *Modificări ale calibrului vascular.* Modificările de calibru vascular cuprind:

— o fază de vasoconstricție, inițială, foarte scurtă, declanșată de acțiunea directă a agentului etiologic; ea este urmată de

— faza de dilatație arteriolocapilară, în care crește și numărul de capilare active și debitul sanguin (aproximativ de 10 ori). Această fază de hiperemie activă durează pînă la 24 de ore. Este condiționată reflex și umoral; intervin: ATP, acetilcolina, prostaglandina E_2, prostaglandina I_2, sistemul chininelor, histamina etc.

2. *Modificări ale vitezei de circulație a sîngelui.* După faza anterioară, de vasodilatație activă, în care debitul sanguin este mult crescut, urmează o fază de scădere a vitezei de circulație a sîngelui, pînă la stază, datorită vasodilatației paralitice. Staza sanguină determină coagularea intravasculară, contribuie la constituirea exsudatului inflamator și facilitează marginarea leucocitelor la endoteliul vascular, în vederea diapedezei și migrării lor extravasculare, în focarul inflamator. Pe de altă parte, staza sanguină duce la o stare de hipoxie, care se accentuează progresiv și tulbură metabolismul celular; prin acumularea unor produși locali de catabolism și blocarea sectorului venos al microcirculației, se induc leziuni în endoteliul vascular, care vor mări permeabilitatea vasculară.

3. *Creșterea permeabilității vaselor mici.* Deși noțiunea de „permeabilitate vasculară" a fost concepută în urmă cu aproape un secol, mecanismul normal al permeabilității vasculare este încă incomplet cunoscut (Ryan și Majno) (62). O serie de date, în special de microscopie optică și electronooptică, obținute în ultimul deceniu — cu precădere în laboratorul condus de E. Palade — sugerează că trecerea transendotelială se realizează fie prin canale scurte (de dimensiunea veziculelor pinocitare) ale celulelor endoteliale, fie prin hiatusuri în joncțiunile dintre celulele endoteliale.

Dintre mecanismele celulare, care pot să inducă creșterea permeabilității endoteliului vascular reținem:

a) „transport activ crescut", prin veziculele pinocitare ale celulelor endoteliale vasculare;

b) formarea unor spații intercelulare prin contracția celulelor endoteliale (notăm că substanțele de tip histaminic produc modificări ultrastructurale, care sugerează contractarea celulelor endoteliale; acțiunea histaminei se va regăsi și în inflamație);

c) distrugerea endoteliului vascular, cu crearea unor soluții de continuitate.

În cazul inflamației, creșterea permeabilității vaselor mici este consecința alterării structurale — fisuri interendoteliale — în special a pereților venelor mici, cu diametrul sub 20—30 microni și a capilarelor.

Saragea (64) subliniază că mărirea permeabilității vaselor mici este prezentă la toate tipurile de inflamație, excepție făcînd unele inflamații de tip productiv. În funcție de intensitatea agresiunii, creșterea permeabilității

Scanned with OKEN Scanner

poate fi condiționată fie direct, de acțiunea agentului etiologic, fie indirect, prin medierea unor factori eliberați și/sau activați în urma lezării tisulare produse de agentul etiologic. În inflamația produsă de agenți etiologici cu patogenitate redusă, are loc o creștere a permeabilității venulare, mediată de histamină și de serotonină. În inflamația produsă de agenți cu patogenitate mare, creșterea permeabilității are o evoluție bifazică. În fiecare fază, sediul, mecanismul și semnificația permeabilității sînt diferite:

— faza precoce de creștere a permeabilității (prin fisuri interendoteliale, localizate predominant la nivelul venulelor foarte mici) este mediată de histamină și de serotonină; mai intervin anafilatoxinele, chininele plasmatice și „factorul de permeabilitate";

— faza tardivă de creștere a permeabilității (prin fisuri interendoteliale situate predominant la nivelul capilarelor) are un mecanism controversat; intervin prostaglandine și alte eicosanoide, acidoza metabolică locală decompensată, o lizolecitină plasmatică activată, enzime proteolitice provenite din lizozomii neutrofilelor, polipeptide rezultate din hidroliza intraleucocitară a proteinelor fagocitate, un „factor de permeabilitate eliberat în timpul fagocitozei", un „factor de permeabilitate eliberat din nodulii limfatici" etc.

Este locul să menționăm că sînt și modificări de permeabilitate a capilarelor limfatice; membrana lor bazală este foarte redusă și — în cursul inflamației — permite separarea cu ușurință a celulelor endoteliului limfaticelor. Mai reținem că s-a semnalat existența a trei tipuri clinice de desfășurare a procesului exsudativ (Ryan și Majno) (62). În primul, extravazarea se produce imediat după injurie și durează puțin (15—30 minute). În cel de al doilea tip, extravazarea se produce de asemenea imediat dar durează un timp mai îndelungat, pînă la 2 zile. În tipul trei, extravazarea este tardivă și durează un timp mai îndelungat.

În sfîrșit, în legătură cu implicația histaminei în inflamație, amintim că Famaey (24) a însumat recent date noi privitoare la histamină și la rolul ei în inflamație. Autorul subliniază că interesul actual pentru mediatorii eicosanoizi ai inflamației nu trebuie să înlăture importanța altor mediatori din inflamație — histamina, serotonina, bradikinina etc. Cunoscută de mult și considerată timp îndelungat mediatorul cel mai important din inflamație, cercetările recente au confirmat contribuția histaminei la procesul inflamator, evidențiind însă că nu este singura implicată în acest proces. După cum se știe, histamina [sau 4 (2-aminoetil)-imidazolul] este formată în diferite țesuturi ale organismului prin decarboxilarea enzimatică a unui acid aminat, histidina, de către histidin-decarboxilază (fig. 1). Rezervele principale de histamină se află în mastocitele tisulare și în echivalentul lor sanguin, bazofilele, ea fiind stocată în granule, care conțin și heparină (de care este legată prin forțe electrostatice, protejînd-o față de eventuala degradare prin histaminază). Această rezervă de histamină este gata de a fi eliberată imediat ce survine un stimul apropiat. Alte țesuturi conțin histamină non-mastocitară. Este cazul epidermei, mucoasei gastrointestinale și sistemului nervos central; în aceste țesuturi histamina nu este stocată în granule și deci turnoverul ei este rapid.

Scanned with OKEN Scanner

Catabolismul histaminei are loc pe două căi:

1 — histaminaza — diaminozidază o transformă în acid imidazolacetic — care se poate cupla cu riboza pentru formarea unui ribozid. Este de menţionat faptul că formarea acestuia este inhibată de către aspirină, ceea ce poate duce la acumulare de acid imidazolacetic — care este inhibitor potenţial, ca şi imidazolul, al tromboxan sintetazei — enzimă responsabilă de formarea tromboxanului A_2. Acest compus este un puternic agent flogogen, iar metabolitul său tromboxanul B_2 are proprietăţi chimiotactice.

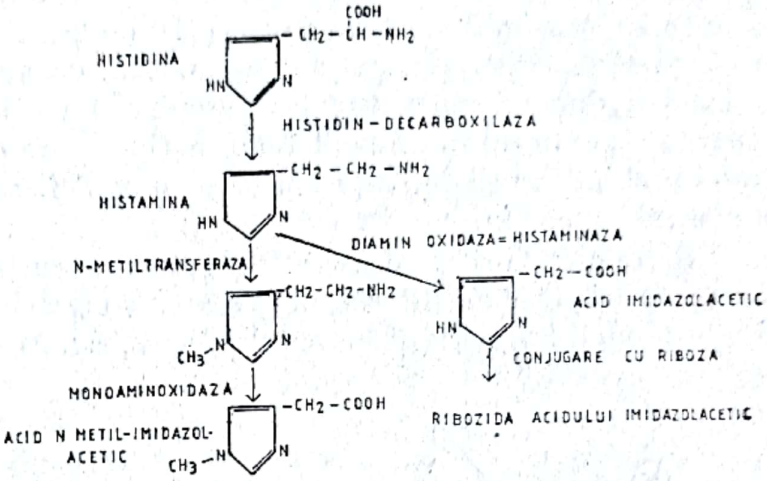


Fig. 1 — Metabolismul histaminei.

În numeroase ţesuturi se descrie o activitate histaminazică nespecifică. În celulele sanguine implicate în inflamaţie, histaminaza se găseşte cel mai mult în eozinofile. În aceste celule există şi alte enzime capabile să degradeze mediatori ai reacţiilor inflamatoare şi de hipersensibilitate, ca arilsulfatazele A şi B, care degradează leucoticenele, fosfolipaza D care degradează PAF acether — *platelet activating factor* — sau acetilgliceril-eterfosforilcolina (AGEPC).

Eozinofilele sînt atrase în focarul inflamator prin acţiunea unor factori tetrapeptidici ECFA *(eozinophilic chemotactic factor)* secretat de mastocite şi de bazofile în timpul reacţiei inflamatoare la stimularea de derivaţi de acid arahidonic şi chiar histamină.

Aceasta acţionează în concentraţii mici asupra receptorilor H_1, prezenţi pe suprafaţa eozinofilelor, în vreme ce în concentraţii mari le inhibă migrarea, acţionînd asupra receptorilor H_2. Unele studii ridică ipoteza că acţiunea chimiotactică a histaminei asupra eozinofilelor ar depinde de prezenţa pe suprafaţa acestora a unor receptori diferiţi de receptorii H_1 şi H_2, care s-ar denumi H_3, efectul chimiotactic al substanţei manifestîndu-se numai asupra acestui tip de receptor. În felul acesta s-ar explica rolul eozinofilelor, prezente în cantitate mare în reacţiile alergice. Ele ar interveni prin inhibarea unor mediatori plasaţi la acest nivel prin degradarea enzimatică;

2 — catabolizarea histaminei se poate face şi pe calea unei N-metiltransferaze, care se găseşte cu precădere în monocite. Ea produce transformarea histaminei în N-metilhistamină, care apoi este convertită în acid

N-metilimidazolacetic printr-o monoaminooxidază. Activitatea N-metiltransferazei este inhibată de unele medicamente antimalarice — fapt ce este implicat în explicarea unor proprietăţi antireumatismale ale acestor droguri.

Studii clinice au arătat că la bolnavii cu poliartrită reumatoidă sau cu spondilartrită anchilozantă, cantitatea de histamină sanguină este diminuată semnificativ în comparaţie cu martorii normali; se pare însă că histamina nu are rol patogenic important în aceste afecţiuni.

Se cuvine, poate pentru că efectele sale dominante sînt asupra microcirculaţiei, să menţionăm aici acţiunile bradikininei.

După cum subliniază Donovan (21), pe lîngă proprietăţile sale de activator al receptorilor pentru durere, alături de alte substanţe, bradikinina acţionează direct asupra patului vascular din aria inflamată cu creşterea marcată a permeabilităţii capilarelor, acţiune care este mediată prin fibrilele proteice chimiosensibile, care există în lungul fiecărei celule endoteliale, ca organe ale acesteia.

Proteinele fibrilare de acest tip suferă o scurtare sincronă, care întinde porii celulari. Fenomenul este în favoarea emigrării leucocitare şi fagocitozei şi este probabil prezent şi în venule (fig. 2, fig. 3).

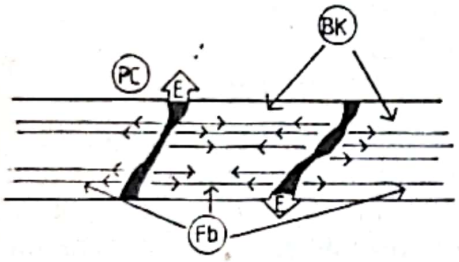


Fig. 2 — Mecanismul de acţiune a bradikininei asupra microcirculaţiei. Bradikinina (Bk) acţionează asupra proteinelor contractile fibrilare (Fb) din pereţii celulelor endoteliale, producînd contracţie în direcţia săgeţilor. Astfel spaţiile intercelulare cresc şi creşte permeabilitatea capilarelor (Pc). Astfel este favorizată ieşirea celulelor şi proteinelor serice în exsudatul inflamator (E).

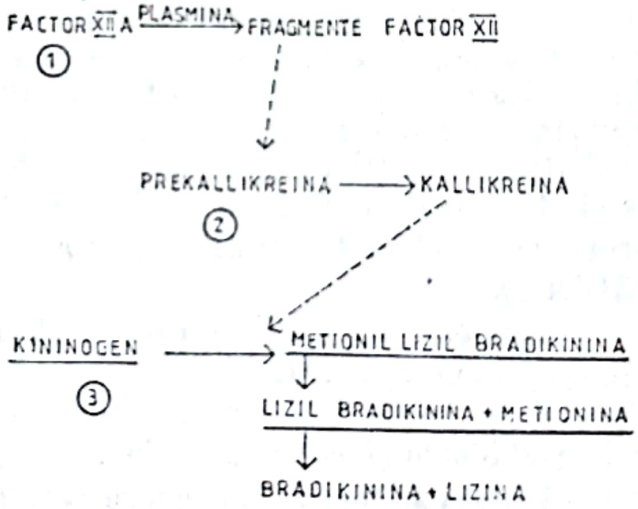


Fig. 3 — Activarea bradikininei.

Bradikinina mai produce şi vasodilataţie arteriolară, fapt ce determină creşterea fluxului sanguin în focar.

S-a precizat, de asemenea, şi diferenţa esenţială dintre efectul histaminei şi bradikininei asupra microcirculaţiei şi anume aceea că histamina produce constricţie, iar bradikinina dilataţie venulară, în vreme ce creşterea permeabilităţii capilarelor şi arteriolodilataţia sînt două efecte comune ale acestor două substanţe.

Contrar opiniilor anterioare, astăzi s-a precizat că serotonina nu este un agent semnificativ în creşterea permeabilităţii capilarelor la om, dar pro-

Scanned with OKEN Scanner

duce vasoconstricție și are rol de neurotransmițător în sistemul nervos central.

Serotonina (5 hidroxitriptamina) derivă din triptofan, printr-o reacție limitată de concentrație („rate limited rection") (fig. 4).

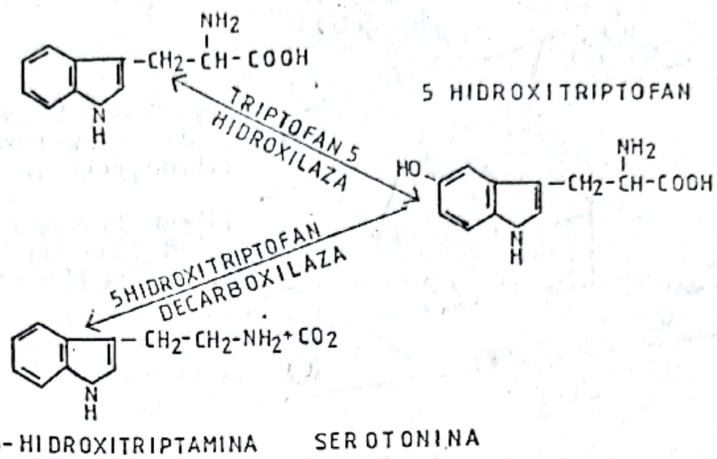


Fig. 4 — Sinteza serotoninei.

D. Modificări celulare

După cum enumeră Robbins și colab. (59), în „arena răspunsului inflamator" există mai mulți participanți: țesutul conjunctiv vascularizat, plasma, celulele sanguine provenite din sîngele circulant, vase de sînge, constituenți celulari și extracelulari ai țesutului conjunctiv etc. (tabelul IV și fig. 5).

TABELUL IV

„ARENA" RĂSPUNSULUI INFLAMATOR (DUPĂ ROBBINS ȘI COLAB., 1984)

Țesutul conjunctiv vascularizat	
Plasma	
Celule sanguine:	neutrofile
	monocite
	eozinofile
	bazofile
	limfocite
	trombocite
Vase sanguine	
Constituenți celulari (fibroblastul) ai țesutului conjunctiv	
Structuri conjunctive extracelulare:	
membrana bazală (glicoproteine fibronectină)	
colagen de tip IV, V și altele elastină	
proteoglicani:	heparan sulfat
	condroitin sulfat
	acid hialuronic

Trăsătura histologică patognomonică a inflamației, însă, este infiltratul leucocitar. În etapele inițiale — și în special cînd agentul etiologic este bacterian — celula predominantă este granulocitul neutrofil. În etapele ulte-

Scanned with OKEN Scanner

rioare și în timpul rezoluției predomină celulele mononucleate. Ambele tipuri de fagocite provin din sîngele circulant, după ce au aderat la peretele vascular și au emigrat prin endoteliul acestuia, în compartimentul tisular. Activitatea acestor fagocite este complexă și nu numai benefică. Ele fagocitează și de-

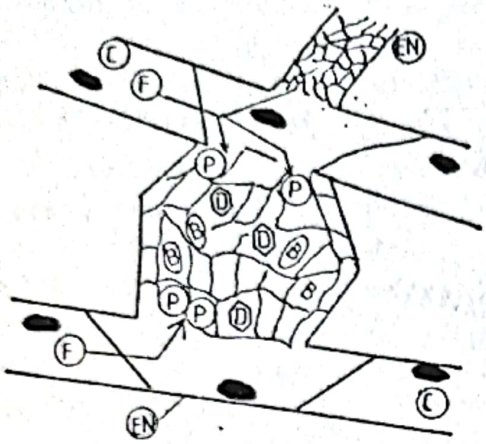


Fig. 5 — Schema simplificată a ariei injuriei tisulare și inflamației între 2 vase capilare (C). Fibrinogenul (F) trece din circulație la sediul injuriei.
Fibrina formează o rețea în care se prind bacterii (B), detritusuri celulare (D), determinate de traumă și plachete (P); Endoteliu (EN).

gradează în vacuola fagocitară agentul etiologic și resturile necrotice ale procesului inflamator, dar eliberează și extracelular enzime proteolitice din lizozomii lor, alterînd secundar zona inflamată. În plus, fagocitele generează diverși produși bioactivi (radicali toxici ai oxigenului, metaboliți, eicosanoide etc.), care, dacă nu sînt dezactivați, alterează la rîndul lor structurile din mediu, prelungind inflamația (63).

1. *Aderarea fagocitelor la endoteliul vascular.* În inflamație crește aderarea fagocitelor la endoteliul vascular — crește atît numărul de celule aderate, cît și adezivitatea lor la substrat. Mai bine cunoscută este capacitatea de aderare a neutrofilului. O serie de ipoteze au încercat să explice prin procese fizice capacitatea de aderare la substrat (a celulelor în general). Date recente atestă că aderarea neutrofilului la substrat este un proces activ, care include reacții celulare (biochimice și de ultrastructură), este influențat de numeroși factori extracelulari (compuși serici dializabili și nedializabili, ioni, fibronectine, glicoproteine etc.) și necesită glicoliză și cationi divalenți. Aderarea poate fi suprimată prin substanțe care măresc AMPc (de exemplu; prostaglandine, histamină, teofilină etc.) sau prin tratarea leucocitelor cu etanol, prednison sau aspirină (tabelul V).

TABELUL V

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ ADEZIVITATEA NEUTROFILULUI
(DUPĂ STITES ȘI COLAB., 1982)

Factori stimulatori	Factori inhibitori
— plasma bolnavilor cu diferite forme de inflamație	— plasma bolnavilor cărora li se administrează medicamente antiinflamatorii
— GMPc	— AMPc
— propranolol	— epinefrină
— oxid de deuteriu	— colchicină
— factorii chimiotactici	— etanol
— cationii divalenți	— anestezice locale

Scanned with OKEN Scanner

2. *Emigrarea fagocitelor din compartimentul vascular.* La omul normal, diapedeza și emigrarea neutrofilelor și monocitelor din compartimentul vascular în compartimentul tisular are loc continuu, în cadrul cineticii leucocitelor în organism. Mecanismul de care depinde în mod obișnuit (neinflamator) această etapă, a rămas cel mai puțin cunoscut din cinetica generală a leucocitelor. Emigrarea fagocitelor se face la întîmplare, indiferent de vîrsta celulelor. Neutrofilele emigrate se distrug în țesuturi. Monocitele emigrate se maturizează în compartimentul tisular, devenind macrofage (histiocite) tisulare: macrofage alveolare în plămîn, celule Kupffer în ficat, macrofage ale sinusoidelor splenice și ale nodulilor limfatici, ale peritoneului și ale altor arii (tabelul VI). Sînt probe că macrofagele din plămîn și ficat pot să

TABELUL VI

FUNCȚIILE MACROFAGELOR *IN VIVO*
(DUPĂ STITES ȘI COLAB., 1982, OLINESCU, 1984)

Apărarea gazdei față de microorganisme și celule tumorale:
- — participă la răspunsul inflamator acut
- — participă la răspunsul inflamator cronic
- — produc pirogenul endogen
- — fagocitoză imună
- — activități citostatice și bacteriostatice
- — secretă componenții sistemului complement
- — sînt celule accesorii și reglatoare pentru:
  limfocitele T și B
  celulele killer naturale

Vindecarea rănilor:
- — reglarea coagulării și fibrinolizei
- — debridarea țesuturilor, prin fagocitoză și enzime secretate
- — reglarea neovascularizației
- — reglarea celulelor endoteliale și a fibroblaștilor
- — resorbția osoasă
- — îndepărtarea celulelor moarte, a particulelor inhalate, a eritrocitelor epuizate

Metabolismul lipidic:
- — îndepărtarea chilomicronilor reziduali și a lipoproteinelor alterate
- — secretă apolipoproteina E
- — reglează granulocitopoieza și macrofagopoieza, producînd factori stimulatori de creștere (CSF)

și prolifereze local. Maturarea macrofagică se întovărășește de o creștere a taliei celulare și a numărului de organite citoplasmatice, inclusiv mitocondrii și lizozomi (conținînd enzime hidrolitice) (tabelul VII), precum și de

TABELUL VII

HIDROLAZELE ACIDE LIZOZOMALE ELIBERATE DE MACROFAGE
(DUPĂ STITES ȘI COLAB., 1982)

Enzime	Substanțe majore
Fosfataze	esteri fosfatați
Arilsulfataze	esteri sulfați
Colesterilesteraza	esterii colesteril ai lipoproteinelor
Trigliceridlipaza	trigliceridele lipoproteinelor
Fosfolipaze	fosfolipidele bacteriene lipoproteine
Glicozidaze	carbohidrați, glicozaminoglicani
Proteinaze	
Catepsina B	colagenul, proteoglicanii
Catepsina D	hemoglobina

Scanned with OKEN Scanner

alte modificări morfologice, biochimice şi funcţionale. Aceste modificări variază de la ţesut la ţesut şi depind de starea gazdei (normală, infectată sau stimulată în vreun fel). Maturarea funcţională a macrofagelor este evidenţiată prin creşterea capacităţii fagocitare şi a numărului de receptori Fc pentru IgG pe suprafaţa celulei.

În inflamaţie, autorii obişnuiesc să atribuie emigrarea fagocitelor din compartimentul vascular, atracţiei exercitate de factori aflaţi în zona inflamată, în compartimentul tisular, adică dincolo de endoteliul vascular (tabelul VIII). Ryan (62), pe baza unor experimente, crede că aceşti factori

TABELUL VIII

CINETICA EMIGRĂRII FAGOCITELOR DIN COMPARTIMENTUL VASCULAR

Compartimentul vascular
Neutrofile: turnover zilnic aprox. 10^{11} celule; semi-viaţă aprox. 6—7 ore
Monocite: rata de producţie bazală 7.10^6 celule/kilocorp/oră rata de producţie în inflamaţie 28.10^6 celule/kilocorp/oră semi-viaţă aproximativ 8—71 ore
— marginaţie — fenomen pasiv, normal; fagocitele rămîn imobile de-a lungul pereţilor vasculari ai microcirculaţiei, unde viteza fluxului sanguin este încetinită
1/2 din populaţia de neutrofile circulante margineză
1/3 din populaţia de monocite circulante margineză
— aderare — proces activ; creşterea aderării = creşterea numărului de fagocite aderate + creşterea adezivităţii fagocitelor la peretele endotelial
— diapedeză şi emigrare din compartimentul vascular: emigrarea se face la întîmplare, independent de vîrsta fagocitelor; în mod normal, neutrofilele se distrug în ţesuturi, pe cînd monocitele emigrate se maturizează în compartimentul tisular, devenind macrofage (histiocite) tisulare
Compartimentul tisular cu inflamaţie
— răspuns chimiotactic = migrarea fagocitelor în ţesutul inflamat, în sensul ascendent al unui atractant
— fagocitarea şi degradarea intracelulară a agentului etiologic
— eliberarea extracelulară de produşi leucocitari

chimioatractanţi pătrund în joncţiunile interendoteliale şi de acolo atrag leucocitele aderate de endoteliul vascular; pînă acum acest concept nu a fost probat. Stites şi colab. (72) presupun recent că — în cazul neutrofilului — factorii chimiotactici atrag celulele deja emigrate în ţesuturi.

3. *Răspunsul chimiotactic.* Capacitatea unei celule de a-şi direcţiona deplasarea perpendicular pe un gradient chimic intrigă pe biologi, de peste 100 de ani. Acest proces, chimiotaxia, necesită transformarea informaţiei direcţionale venită de la mediu într-o serie de răspunsuri celulare, care să conducă la deplasare (75). Multe organisme inferioare, incluzînd bacterii, protozoare şi mucegaiuri mucoase, prezintă chimiotaxie. La organismele superioare nevertebrate s-a descris chimiotaxia celulelor germinale, a neuronilor, a celulelor tumorale şi a fibroblaştilor. La vertebrate, leucocitele sînt singurele celule la care chimiotaxia s-a demonstrat fără echivoc, *in vitro*. Studiile s-au concentrat în special asupra chimiotaxiei neutrofilelor, presupunîndu-se că locomoţia lor direcţionată le-ar facilita *in vivo* acumularea la locul unei leziuni sau infecţii (Zigmond, 1978) (87). Pînă astăzi chimiotaxia

Scanned with OKEN Scanner

leucocitelor *in vivo* nu a fost demonstrată cu certitudine, deşi inflamaţia este întovărăşită invariabil de acumularea lor. După Gallin şi colab. (1979), (30), ele pot ajunge în focarele inflamatorii pe alte căi decît prin chimiotaxie: prin modificări locale ale permeabilităţii vasculare, degradarea ţesutului conjunctiv, ghidarea prin contact sau aderare crescută. Datele existente despre chimiotaxia neutrofilului provin deci, exclusiv, din cercetarea fenomenului *in vitro*.

Mecanismul chimiotaxiei fagocitelor mononucleate este foarte puţin cunoscut. S-a constatat că monocitele răspund chimiotactic la oligopeptidele N-formilate şi la C_{5a}. Recrutarea fagocitelor mononucleate se realizează în cea mai mare măsură prin produşi eliberaţi de limfocitul T sensibilizat; factorul inhibitor al migrării stabilizează acumularea fagocitelor mononucleate, atrase în focarul inflamator (tabelul IX).

TABELUL IX

EFECTELE ACTIVĂRII MACROFAGELOR IN VITRO, INDUSĂ DE MEDIATORI LIMFOCITARI (DUPĂ OLINESCU, 1984; MORARU, 1984)

Cresc:
— aderarea la recipientul de cultură
— activitatea membranei ondulante
— fagocitoza
— pinocitoza
— adenilatciclaza membranară
— încorporarea glucozaminei în componenţii membranei
— oxidarea glucozei pe calea şuntului hexozomonofosfaţilor
— nivelul de lactatdehidrogeneză în citoplasmă
— numărul de granule citoplasmatice
— bacteriostaza
— activitatea tumoricidă
Scad:
— materialul electron-dens de pe suprafaţă
— nivelul unor enzime lizozomale
— fosfataza acidă, catepsina D
— beta-glucuronidaza

a) *Factorii chimioatractanţi (pentru neutrofile)* Întrucît majoritatea substanţelor chimioatractante provin din activităţi biologice, sînt considerate „factori". Denumirea de „chimioatractant" este în uz nu numai fiindcă aminteşte de primele observaţii efectuate cu substanţe chimic pure, ci şi pentru că în momentul de faţă substanţele care s-au arătat „atractive" sînt atît de variate ca, compoziţie încît denumirea generală de „chimice" este socotită cea mai adecvată. Numărul factorilor chimioatractanţi este foarte mare. Cronologic, factorii chimiotactici bacterieni au fost cunoscuţi primii; cercetările recente analizează în special agenţii derivaţi de la gazdă. Mulţi dintre aceşti factori se află în mod obişnuit sub formă de precursori inactivi şi dobîndesc — prin activitatea unor sisteme variate de proteine plasmatice ca sistemul complement sau ca sistemul dependent de factorul Hageman — capacitatea de a atrage neutrofilele. Alţii sînt conţinuţi în celule şi trebuie să fie eliberaţi extracelular pentru ca să-şi exercite atracţia. Pînă acum un

Scanned with OKEN Scanner

număr foarte mare de factori variaţi şi vag conturaţi biochimic s-au arătat chimiotactici. Ei includ proteine, peptide, materiale lipoide etc.; unii prezintă specificitate pentru anumite tipuri de leucocite (tabelul X). Diferite

TABELUL X

CHIMIOATRACTANŢII PENTRU FAGOCITE ŞI ALTE CELULE DE MAMIFER
(DUPĂ SCHIFFMAN ŞI GALLIN, 1979)

Chimioatractanţii	Tipul de celulă					
Factori derivaţi din complement:						
C_{567}	N	M	E	B		
C_5a	N	M	E	B		
Precursorii kininei, enzime şi intermediari în coagulare:						
kalikreină	N	M		B		
activatorul plasminogenului	N	M		B		
fibrinopeptidul B	N					
Factori derivaţi din celule:						
limfokină	N	M	E	B	L	F
factorul din neutrofile activate	N					
factorul de transfer	N	M				
factorul din macrofage alveolare	N					
produse IgM	L					
factorul neutrofilic indus prin serotonină	M					
Proteine denaturate:						
cazeină şi albumină	N				L	
Lecitine:	N					
Proteine din culturile de fibroblaşti	N	M				
Peptide:						
peptide formilmetionil	N	M	E	B		
tetrapeptide eozinofilotactice	N		E			
factori bacterieni	N	M		B		
Lipide:						
lipide bacteriene nedefinite	N	M				
fosfolipide bacteriene	N					
derivaţi bioactivi ai acidului arahidonic	N	M				
Lipopolizaharizi:	NN					
Histamină şi metaboliţi			E			
Colagen şi produşii săi de degradare		M				F

Legendă: *N* = neutrofile *M* = monocite *E* = eozinofile *B* = bazofile *L* = limfoblaşti (limfocite activate) *F* = fibroblaşti

procese biochimice şi biologice duc la generarea leucotractanţilor: clivajul proteinelor, sinteza de proteine, oxidarea lipidelor, activarea sistemului coagulării etc. Neutrofilele însele produc atractanţi pentru alte celule, ca mijloc adiţional de mobilizare. Nu mai este posibil să se enumere factorii chimioatractanţi, specialiştii alcătuiesc clasificări pe criterii diferite. De exemplu, se disting factorii independenţi de complement şi factorii derivaţi din complement; există factori care au o influenţă directă asupra celulelor, citotoxine (endo- şi exogene) şi agenţi care formează citotoxine; unii factori derivă din ser sau plasmă, alţii derivă sau sînt secretaţi de celule; există clasificări după tipul de reacţie, care a generat chimioatractanţii etc. În pofida dezvoltării deosebit de mari a studiului factorilor chimioatractanţi, natura a „ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

neutrofilele recunosc drept chimioatractant" nu s-a elucidat încă. Unele date recente — obținute cu peptide sintetice de tipul N-formil — sugerează că peptidele sînt mediatorii naturali ai chimiotaxiei (31). Altele evidențiază că trăsătura comună multor factori chimioatractanți este existența unei grupări hidrofobice expuse — și că această particularitate ar putea aduce o explicație pentru natura cuplării dintre ei și neutrofil.

b) *Mecanismele celulare ale chimiotaxiei (neutrofilului).* La cîteva secunde de la expunerea la un factor chimioatractant, neutrofilul prezintă o serie întreagă de modificări — morfologice, de ultrastructură, moleculare, funcționale — care culminează cu locomoția direcționată (tabelul XI). Se

TABELUL XI

INFLUENȚA FACTORILOR CHIMIOATRACTANȚI ASUPRA NEUTROFILULUI
(DUPĂ O'FLAHERTY ȘI WARD, 1979)

Accentuarea dantelurii membranei și a formării pseudopodelor
Creșterea adezivității suprafeței membranei
Mărirea volumului celulei
Depolarizarea suprafeței membranei
Activarea proesterazei I
Activarea N^+/K^+ ATP-azei
Mărirea fluxurilor transmembranare de Na^+, K^+ și Ca^{++}
Mărirea cantității intracelulare de Ca^{++} mobilizabil
Creșterea eliberării de Ca^{++} fixat la membrană
Stimularea asamblării microtubulilor
Declanșarea exploziei respiratorii
Generarea radicalilor toxici ai oxigenului
Inducerea degranulării
Stimularea acumulării neutrofilelor
Inducerea locomoției direcționate, chimiotaxiei

observă o înmulțire a vilozităților membranei și se dezvoltă protuberanțe. În lipsa gradientului de concentrație, acestea apar pe întreg perimetrul celulei; cînd există gradient, ele sînt mai mari pe latura celulei spre gradient. Factorii chimiotactici stimulează activitatea Na^+K^+ATP-azei din membrana de suprafață a celulei, izolată sau intactă. Ei activează o esterază (esteraza activabilă a chimiotaxiei), existentă probabil în membrană. Influxul transmembranar al Na^+ crește, acumulîndu-se Na^+ intracelular. Influxul de K^+ se mărește ușor, fără acumularea intracelulară a acestui cation. Fluxul transmembranar al Ca^{++} crește brusc, mărind mult depozitul intracelular de Ca^{++}; membrana pierde o parte din calciul său fixat. Neutrofilele prezintă o activitate glicolitică intensă, eliberează CO_2 și acid lactic, generează anionul superoxid și se degranulează. Se observă o intensificare a asamblării microtubulilor în jurul centriolului; în prezența gradientului, asamblarea microtubulilor se organizează spre acesta. Suprafața neutrofilului se depolarizează. În timp ce au loc aceste modificări, talia celulei se mărește cu 5—20%. *În vitro*, neutrofilele devin mai aderente la substrat; dacă sînt suspendate în soluție, agregă între ele. Neutrofilul în mișcare are trăsături specifice: capătul anterior, înaintaș, are un lamelipodiu lipsit de granule; capătul posterior (uropodul) prezintă fibrele retractile fine, care se atașează de substrat. Micro-

Scanned with OKEN Scanner

filamentele de actină ocupă lamelipodiul, se extind ca strat subțire submembranos în jurul celulei și reapar ca fascicol dens în uropod (70). Aceste microfilamente constituie suportul structural și, împreună cu miozine și alte proteine reglatoare, sînt capabile să se contracte, furnizînd forțele dinamice necesare deplasării neutrofilului. Microtubulii măresc rigiditatea și mențin forma celulei. După cum se vede, factorii chimioatractanți induc o mare varietate de efecte celulare; se apreciază că, probabil, ei exercită o influență fundamentală, care se exprimă apoi prin diversele modificări enumerate. Această influență fundamentală nu se cunoaște, înțelegerea mecanismelor celulare incluse în răspunsul chimiotactic este parțială. De aceea specialiștii alcătuiesc diverse modele ale desfășurării lui (Klebanoff și Clark, 1978 (42), Gallin și colab., 1979 (30), Gallin, 1980 (31). În esență, se admite că procesul de chimiotaxie se desfășoară în trei etape:

— prin mecanisme perceptive, celula detectează prezența unui stimul și direcția gradientului lui;

— prin mecanisme traducătoare, informația direcționată este transformată în mesageri celulari;

— prin mecanisme efectoare mediază modificările motile, prin care se produce polarizarea celulei și locomoția ei direcționată (52, 56).

c) *Conceptul de „neutrofil activat"; activarea nefagocitară a fagocitelor.* Din analiza răspunsului chimiotactic al neutrofilului a devenit evident că acest fagocit răspunde la factorii chimiotactici și printr-o serie de reacții majore, cunoscute pînă acum ca aparținînd caracteristic secvenței procesului fagocitar. Adică, independent de o înglobare fagocitară, numai la simpla perturbare a membranei sale plasmatice, neutrofilul declanșează simultan: explozia respiratorie, cu generarea produșilor toxici ai oxigenului, activarea metabolismului acidului arahidonic cu generarea de diverse eicosanoide, degranularea cu eliberarea extracelulară a enzimelor lizozomale — realizînd tabloul de „neutrofil activat". Aceasta sugerează că perturbarea membranei este prima cale prin care este inițiată (sau modulată) funcționarea neutrofilului. Este posibil ca perturbarea să provoace asocierea sau disocierea unor subunități proteinice ale membranei, care să conducă fie la activarea unor ectoenzime, fie la interacțiunea cu proteinele structurale situate submembranar. Enzime și proteine structurale inițiază sau reglează apoi motilitatea celulei, înglobarea fagocitară, activarea metabolismului, translocarea organitelor intracelulare (27, 34, 40).

Starea de neutrofil activat a fost indusă experimental cu diferiți agenți nefagocitari, solubili, printre care și factori chimiotactici existenți în inflamație: compuși ai complementului, produși bacterieni, complexe imune. Existența activării neutrofilului în afara unei înglobări fagocitare a deplasat ponderea răspunsului chimiotactic, din secvența fagocitară în domeniul mecanismelor reglatoare și lezionale ale inflamației, unde este discutat mult. Astfel de exemplu, unele eicosanoide și enzime lizozomale degranulate eliberate prin răspuns chimiotactic, intervin în creșterea permeabilității vasculare, mărind spațiile interendoteliale, create anterior prin contractarea histaminică a celulelor endoteliale. Aceiași produși însă, împreună cu radicalii toxici ai oxigenului, lezează secundar — după agentul etiologic — țesuturile din zona in

Scanned with OKEN Scanner

flamată. Acest mecanism patogenetic se întîlneşte atît în procesul de cronicizare a inflamaţiei acute, cît şi în unele inflamaţii imunologice (reacţia Arthus, arterita din boala serului) (tabelul XII). Activarea nefagocitară a fost pusă în evidenţă la fagocitele mononucleate, *in vitro* (tabelul XIII). Ea contribuie desigur la lezarea secundară a ţesuturilor inflamate, infiltrate cu fagocite mononucleate (tabelul XIV).

TABELUL XI

PATOGENEZA LEZIUNILOR INFLAMATORII (ÎN REACŢIA ARTHUS ŞI BOALA SERULUI)
(DUPĂ MESROBEANU ŞI BERCEANU ST., 1975)

Formarea complexelor antigen-anticorp (în general, în exces de antigen
Fixarea complementului de către complexe
Eliberarea componenţilor complementului chimiotactici pentru leucocite
Alterări ale trombocitelor, inducînd eliberarea de amine vasoactive
Creşterea permeabilităţii vasculare
Localizarea complexelor antigen-anticorp în pereţii vasculari
Nouă fixare de complement şi eliberare de factori chimiotactici
Infiltrarea cu granulocite neutrofile
Ingerarea complexelor imune de către neutrofile şi eliberarea de enzime lizozomale
Lezarea celulelor adiacente şi a ţesuturilor de către enzimele lizozomale
Depunere de fibrină
Regresia şi vindecarea dacă leziunea se datorează unei singure doze de antigen sau depunere cronică şi inflamaţie, dacă există o formare continuă de complexe imune

TABELUL XIII

MODIFICĂRILE PREZENTATE DE MACROFAGELE ACTIVATE INFLAMATOR
(COMPARAŢIE CU MACROFAGELE REZIDENTE, NESTIMULATE)
(DUPĂ OLINESCU, 1984)

Modificări inflamatorii nespecifice:	
Cresc: talia	
capacitatea de etalare a corpului celulei	
aderarea (la sticlă)	
rata fagocitozei (testată cu particule opsonizate cu IgG şi cu C_{3b}	
Se modifică:	
ectoenzime de pe membrana plasmatică:	scade: 5'-nucleotidaza
	creşte: fosfodiesteraza alcalină
Creşte rata pinocitozei fazelor fluide	
Proteine secretate:	
Cresc: activatorul plasmogenului	
elastaza	
colagenaza	
Cresc: ATP celular	
consumul de oxigen, glucoză (se eliberează radicali toxici)	
generarea de prostaglandine	
Scade: producerea de leucotrienă C	
Modificări mediate de limfokine:	
Cresc: activitatea bactericidă	
capacitatea citocidă şi citostatică antitumorală	
eliberarea de peroxid de hidrogen	
Scade: secreţia de apolipoproteina E	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIV

PARTICIPAREA FAGOCITELOR MONONUCLEARE LA PROCESE PATOLOGICE
(DUPĂ MORARU I., 1984)

Procese	Exemple
Procese inflamatorii:	
acute	Monocitoză (boli infecţioase şi parazitare)
cronice	Hiperplazie reactivă (boli infecţioase şi parazitare)
granulomatoase cronice	Hiperplazie reactivă: paraziţi intracelulari, sarcoidoză, intoxicaţie beriliu
Granuloame distructive:	Granulomatoza Wegener Granuloamele medii
Boli de depozit: *(storage diseases)*	Deficienţe enzimatice: mucolipopolizaharidoze: — boala Hurler; lipidoze: — boala Tay-Sachs; substanţe nedigestibile: — hemosideroză — xantoame — pneumoconioze
Disfuncţii ale fagocitelor mononucleare:	Boala granulomatoasă cronică Osteopetroza Deficienţe de complement
Procese neoplazice:	Leucemia monocitică Histiocitoza malignă Histiocitoza X Reticuloza medulară histiocitară

d) *Factori chimiotactici operanţi în diferite tipuri de inflamaţie, asociate cu boli reumatismale.* Snyderman (71) ordonează factorii chimiotactici variaţi, cu rol în diferite tipuri de inflamaţie, asociate cu boli reumatismale astfel:

Factori chimiotactici derivaţi din sistemul complement. Agenţii inflamatori derivaţi din sistemul complement includ fragmentele C_{4a}, C_{3a} şi C_{5a}. Fiecare din aceste peptide au activitate de anafilatoxină, prin aceea că au capacitatea de a mări permeabilitatea vasculară, contractă muşchiul neted venular şi produc hipotensiune sistemică, dacă sînt administraţi intravenos. C_{5a}, pe lîngă aceste activităţi, este capabil să iniţieze emigrarea leucocitară din vasele sanguine. Acest peptid, compus din 74 aminoacizi, este format prin clivajul compusului C_5 de către compuşii complementului activaţi anterior. Activitatea chimiotactică a C_5 poate fi produsă prin clivarea proteolitică a compusului C_5 de către unele enzime asemănătoare tripsinei, incluzînd enzimele lizozomale ale leucocitelor. C_{5a} este factorul chimiotactic major format prin interacţiunea cmplexelor imune sau a endotoxinei cu serul; a fost detectat în fluidele inflamatorii de la bolnavi cu boli reumatismale. Carboxiaminoacidul terminal al fragmentului E_{5a} este arginina; ea poate fi clivată de o carboxipeptidază, aflată în mod natural în ser. Rezultă C_{5a}, desarg, cu peptid de asemenea flogistic, dar cu activitate chimiotactică substanţial mai mică decît C_{5a}.

Scanned with OKEN Scanner

Peptide chimiotactice derivate din celule. Un factor chimiotactic este produs de către limfocite după stimularea cu antigen specific sau cu un mitogen. Acest chimioatractant, numit „factor chimiotactic pentru moocite, derivat din limfocite", este de natură peptidică cu greutatea moleculară de aproximativ 12 500; a fost detectat *in vivo* în reacţii de hipersensibilitate tardivă. După fagocitarea de cristale de urat monosodic sau de pirofosfat de calciu, neutrofilele generează un factor chimiotactic; are greutatea moleculară de aproximativ 8 400 şi a fost izolat din fluidele sinoviale de la bolnavi cu gută sau cu pseudogută. Trombocitele conţin doi factori chimiotactici distincţi. Factorul 4 plachetar este eliberat din granulele alfa după aderarea trombocitelor la celulele endoteliale; el este atît o proteină fixatoare de heparină, cît şi un factor chimiotactic pentru neutrofile şi monocite. Factorul de creştere derivat din trombocite, un mitogen puternic pentru celulele muşchiului neted vascular şi pentru fibroblaşti, conţinut în granulele alfa ale trombocitelor, este chimiotactic pentru neutrofile şi pentru monocite. Chimioatractanţi proteinici sau peptidici sînt secretaţi de mastocite şi de bazofile după interacţiunea lor fie cu antigene specifice, fie cu C_3 sau cu C_5 . Eozinofilele şi în măsură mai mică neutrofilele, răspund chimiotactic la două tetrapeptide: valilglicerilserilglutamină (Val-Gli-Ser-Glu) şi alanilglicerilserilglutamină (Ala-Gli-Ser-Glu), conţinute în granulele mastocitelor şi bazofilelor. Efluentul venos din leziunile de la bolnavi cu diferite tipuri fizice de urticarie şi supernatantele de la mastocite stimulate imunologic *in vitro*, cuprinde peptide chimiotactice de 1 000 pînă la 3 000 daltoni care provoacă răspunsuri migratorii din partea eozinofilelor. Mastocitele conţin, de asemenea, factorul chimiotactic neutrofilic al anafilaxiei, o substanţă cu greutate moleculară mare, pînă la 150 000, chimiotactică pentru neutrofile. Produşii mastocitelor mediază acumularea eozinofilelor, la locul reacţiilor alergice.

Factori chimiotactici derivaţi din lipide. Stimularea celulelor fagocitare de către produşi flogistici sau opsonizaţi duce la activarea fosfolipazelor celulare, care eliberează acid arahidonic din fosfolipidele endogene. Metabolizarea acidului arahidonic pe calea lipooxigenazei leucocitare generează chimioatractanţi; leucotriena B_4, formată astfel, este cel mai puternic chimioatractant dintre derivaţii lipooxigenazei.

Peptidele N-formilate chimioatractante. Acumularea celulelor fagocitare ca răspuns la invazia bacteriană poate fi mediată în parte prin produse eli berate chiar de bacterii. Bacteriile în diviziune eliberează factori chimiotactici pentru neutrofile şi pentru macrofage. Chimioatractanţii eliberaţi de bacterii sînt peptide metionil-N-formilate, produşi ai sintezei proteinice bacteriene. N-formil-metionil-leucil-fenil-alanina este peptidul chimiotactic major, produs în culturile de *E. coli*. Acest peptid a fost sintetizat chimic, devenind un instrument important în studiul chimiotaxiei leucocitare şi al receptorilor pentru factorii chimiotactici.

e) *Inactivarea răspunsului chimiotactic.* Întrucît factorii chimiotactici sînt dintre moleculele cele mai puternic reactive biologic, inducînd eliberarea chiar nefagocitară a diverşi agenţi nocivi pentru ţesuturi, apare logic că organismul posedă inactivatori ai răspunsului chimiotactic. Pe de o parte, în serul sanguin se află: 1) factori, care inactivează factorii chimiotactici liber şi 2) caf-

Scanned with OKEN Scanner

tori, care inhibă direct chimiotaxia, la celulă. Pe de altă parte, există 3) produși celulari, care inactivează chimiotaxia (8, 29, 76, 77).

Inhibitorii serici ai factorilor chimiotactici (IFC) inactivează ireversibil factori chimiotactici variați: fragmentul chimiotactic C_{3a}, C_{5a} și complexul $C_{5, 6, 7}$, unii factori chimiotactici bacterieni, factorii chimiotactici pentru monocite elaborați *(in vitro* de către celule limfoide stimulate cu antigen, factorul inhibitor al migrării leucocitare. Această activitate, termolabilă, este dependentă de tipul și de temperatura, la care interacționează cu factorii chimiotactici, este direct proporțională cu concentrația de IFC și necesită un pH pentru inactivarea optimă. IFC se găsește în cantități extrem de mică, de cîteva μg/ml ser total; au activitate de aminopeptidază și cuprind două entități separate și distincte, cu specificitate pentru substrat:

— gamaglobulină (4 S), care reacționează specific cu C_{5a}, cu factori chimiotactici bacterieni și cu factori chimiotactici generați de leucocite;

— betaglobulină (7 S), care reacționează specific cu C_{3a}.

S-au semnalat stări clinice asociate cu anomalii cantitative ale IFC. Deficitul de IFC conduce la exacerbări ale răspunsului inflamator, iar excesul la lipsa de reacție inflamatorie. Există posibilitatea să se măsoare, biochimic, cantitatea de IFC (Fantone, 1979).

Inhibitorul seric direct al chimiotaxiei la celulă (IDC) este o globulină, care reacționează direct și reversibil cu neutrofilul și cu monocitul, blocîndu-le răspunsul față de factorii chimiotactici derivați din C, factorii chimiotactici bacterieni și factorii chimiotactici pentru monocit generați de limfocite active în cultură. IDC este relativ termostabil, rezistînd încălzirii la 56°. Prin ultracentrifugare în gradient de sucroză s-au izolat două fracțiuni ale IDC — una cu coeficient de sedimentare la aproximativ 7 S, iar cealaltă la 10 S. Deși efectul IDC asupra răspunsului chimiotactic al neutrofilelor și monocitelor este în principiu reversibil, contactul prelungit al leucocitelor cu concentrații crescute de IDC induce o alterare persistentă a chimiotaxiei. Această alterare poate explica faptul că monocitele de la blonavi cu cancer — bolnavi care posedă caracteristic niveluri crescute de IDC de peste 5 ori concentrația normală — sînt defective chimiotactic (Maderazo, 1978) (45). O situație fiziologică asociată cu un nivel crescut de IDC este graviditatea (Takeuchi și Persellin, 1980) (74). Plecînd de la observația că în cursul gravidității diverse afecțiuni inflamatorii și reumatismale se ameliorează, dar revin în perioada post-partum, s-a cercetat efectul serului de la gravide asupra chimiotaxiei neutrofilului. S-a constatat că în cursul gravidității, începînd cu luna a 4-a, apar factori serici, care inhib ă direct răspunsul neutrofilului față de factorii chimio tactici. Serul obținut la o lună după nașterea copilului mai prezintă o slabă activitate inhibitorie. Probabil că mărirea cantității de IDC în cursul gravidității contribuie, cel puțin în parte, la ameliorarea afecțiunilor inflamatorii.

Ward (1977) (82) apreciază că descoperirea factorilor inhibitori naturali ai chimiotaxiei, împreună cu observația că excesul acestor inhibitori serici se asociază cu defecte în capacitatea celulelor inflamației de a se mobiliza, sugerează o nouă și foarte specifică cale de terapie antiinflamatorie, cu preparate conținînd factori inhibitori naturali ai chimiotaxiei. Ward și colab. (1977) (83) au publicat prime detalii experimentale, care au confirmat efectele antiinflamatorii ale terapiei cu astfel de inactivatori ai factorilor chimiotactici.

Scanned with OKEN Scanner

Produşi antichimiotactici celulari. Neutrofilele fagocitante eliberează două tipuri de inhibitori ai chimiotaxiei (Brozna, 1977) (11):

— un inhibitor termostabil, care blochează direct răspunsul neutrofilului la stimularea prin factori chimiotactici, cunoscut ca „factor imobilizator al neutrofilului";

— un inhibitor termolabil, care inactivează fragmentele chimiotactice C_{5a}, C_{3a} şi factorul bacterian derivat din *E. coli.* Această activitate se poate atribui proteazelor naturale, elastazei şi catapsinei G, eliberate din granulaţiile azurofile. Este posibil ca proteazele neutre să îndeplinească un rol în reglarea chimiotaxiei neutrofilului, în general. Ele sînt eliberate de un număr mic dintre neutrofilele existente în organism, cele fagocitante şi pot fi — la rîndul lor — inactivate de inactivatori circulanţi sau tisulari ca alfa-l-antitripsina, alfa-2-macroglobulina etc. Pare probabil că neutrofilul posedă şi alte tipuri de activitate antichimiotactică, îndreptată faţă de factori chimiotactici variaţi. Un exemplu este sistemul bactericid mieloperoxidază-peroxid de hidrogen-halogen (tabelul XV), care, acţionînd extracelular, poate inac-

TABELUL XV

SISTEMELE ANTIBACTERIENE ALE NEUTROFILULUI

Dependenţa de oxigen
Mediate de mieloperoxidază:
componentele acestui sistem includ:
mieloperoxidaza, peroxidul de oxigen, un factor oxidabil (halogen), aciditatea
Independente de mieloperoxidază:
peroxidul de hidrogen
anionul superoxid
oxigenul singlet
radicalul hidroxil
Independente de oxigen
proteinele cationice
lactoferina
lizozimul
pH acid
histonele nucleare
elastaza

tiva chimioatractanţi, contribuind la mecanismele de control ale inflamaţiei (Clark şi Klebanoff, 1979) (14). Detalii despre agenţii antichimiotactici eliberaţi de neutrofil aduc Bockenstedt şi Goetze (1980) (10):

— factorul imobilizator al neutrofilelor este un polipeptid bazic, cu greutatea moleculară 4 000—5 000, eliberat de neutrofilele angajate în fagocitarea de particule opsonizate, expuse unui pH acid sau incubate cu endotoxină. El inhibă atît locomoţia nedirecţionată, cît şi chimiotaxia neutrofilului, cum şi chimiotaxia eozinofilului, fără a afecta motilitatea monocitelor:

— lizozimul, proteină bazică cu greutate moleculară 15 000 este eliberat de neutrofil, ca răspuns la factorii chimiotactici. El suprimă ireversibil răspunsul chimiotactic al neutrofilului la fragmentele chimiotactice ale C şi la extrase chimiotactice de *E. coli.* Fagocitele mononucleare secretă con-

Scanned with OKEN Scanner

tinuu lizozim, care, inhibînd deplasarea neutrofilelor către ariile de acumulare a monocitelor şi macrofagelor, reglează astfel tipul de celule, care migrează într-un focar inflamator;

— proteinele cationice, cu greutate moleculară 20 000—30 000 şi activitate proteolitică analoagă chemotripsinei, sînt eliberate de neutrofile şi de eozinofile în timpul chimiotaxiei (experimental, în camera Boyden). Proteinele cationice purificate, în concentraţie de 129—256 μg/ml stimulează locomoţia nedirecţionată şi chimiotaxia neutrofilelor; în concentraţie de 1 μg/ml ele îi inhibă chimiotaxia.

Autorii demonstrează că preparatele purificate ale proteinelor cationice măresc adezivitatea neutrofilului la suprafeţe, sugerînd că modularea aderării ar fi mecanismul prin care aceşti agenţi de provenienţă intracelulară ar controla în mod obişnuit chimiotaxia neutrofilului.

Fagocitoza. Scopul principal al procesului inflamator, după cum s-a subliniat mai înainte, este de a inactiva şi de a elimina celulele sau materialele străine pătrunse în ţesuturi; este evident că acest scop se realizează numai prin fagocitoză. Toate modificările, ce se desfăşoară în cursul procesului inflamator, vasculare, celulare etc. pregătesc condiţiile pentru ca fagocitele să poată ajunge şi să acţioneze în focarul inflamator (Donovan). Ele sînt specializate pentru endocitoză: înglobează atît materiale neparticulate, solubile — prin pinocitoză — cît şi materiale particulate, prin fagocitoză. Fagocitele înglobează, inactivează şi digeră particulele fagocitabile recunoscute drept *non self*, clivînd cu ajutorul celor 50—60 de hidrolaze lizozomale, moleculă cu moleculă, particulele fagocitate, disociindu-le pînă la nivelul de reziduu chimic. O parte din reziduurile chimice finale sînt absorbite de fagocit şi încorporate în metabolismul său general, ca elemente nutritive. Alte molecule reziduale sînt eliberate prin egestie în mediul extracelular. Se admite că anumite porţiuni din *egesta* sînt „prezentate" celulelor imunologice, care le „codifică" pentru prelucrare imunologică ulterioară. În sfîrşit, fagocitele curăţă zona în care a avut loc procesul inflamator, pentru că numai astfel poate începe procesul de vindecare al ţesuturilor. Ele îndepărtează detritusurile celulare, produşii rezultaţi din inflamaţie şi reţeaua de fibrină, care a delimitat zona. Degradarea reţelei de fibrină este iniţiată chimic: plasminogenul, activat de către plasmină, catalizează clivajul fibrinei în produşi de degradare a fibrinei.

După cum se ştie (21, 42, 49, 51, 72), procesul de fagocitare se desfăşoară în următoarele etape:

1. Deplasarea chimiotactică a fagocitului către particula fagocitabilă;
2. ataşarea la suprafaţa fagocitului a particulei, opsonizată,
3. înglobarea particulei fagocitabile în vacuola fagocitară,
4. inactivarea şi digestia particulelor fagocitate.

Întrucît fagocitoza de bacterii este cel mai complex model de înglobare fagocitară, va fi schematizată aici.

— *Deplasarea chimiotactică a fagocitelor către particulele fagocitabile. Factorii chimiotactici* principali operativi în fagocitoza la neutrofil, se pot grupa în: *a)* chimiotaxinele bacteriene şi *b)* anumiţi factori chimiotactici produşi prin medierea sistemului complement (C).

a) Chimiotaxinele bacteriene sînt factori chimiotactici elaboraţi de microorganisme în absenţa serului; ele sînt direct chimiotactice. Dintre aces-

Scanned with OKEN Scanner

tea, mai bine studiată este N-formil-metionina, un peptid important din inițierea sintezei proteice bacteriene, în general. Peptidele formil-metionil sînt specifice bacteriilor și semnalează prezența acestora în organismul uman. Este interesant că microorganismele, pentru a împiedica declanșarea chimiotaxiei fagocitelor, au dezvoltat mecanisme protectoare: interferă cu activarea complementului, elaborează proteaze, care inactivează componentele ambelor căi ale complementului, inhibă direct chimiotaxia fagocitară sau stimulează producerea de AMPc de către fagocite, nucleotid care inhibă apoi propria lor chimiotaxie.

Alt factor chimiotactic direct este produs prin interacțiunea uratului monosodic sau a cristalelor de calciu pirofosfat cu neutrofilele; factorul chimiotactic indus de cristale are greutatea moleculară de 8 400.

b) Deși există aceste exemple de stimulare directă a chimiotaxiei fagocitare a neutrofilului, majoritatea factorilor chimiotactici în fagocitoza de bacterii sînt produși prin medierea sistemului complement. După activarea complementului — fie pe calea clasică, fie pe cea alternativă — C_3 și C_5 sînt clivați în fragmente *a* și respectiv *b*. Atît C_{3a} cît și C_{5a} au rol de anafilatoxine producînd eliberarea necitolitică a histaminei din mastocite și bazofile, contracția mușchiului neted și creșterea permeabilității capilarelor. Se admite că fragmentul C_{5a} este cel mai puternic factor chimiotactic derivat din sistemul complement; concentrații foarte mici, de 5—10 μg/ml induc locomoția direcționată a neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor. El mărește adezivitatea și agregabilitatea neutrofilelor. Alți factori chimiotactici derivați din sistemul complement sînt: complexul trimolecular $C_{5, 6, 7}$ fragmentele secundare produse prin digestie triptică din complexul $C_{5, 6, 7}$ și produșii de clivaj ai C_5 formați prin acțiunea proteazelor bacteriene și trombină.

Factori chimiotactici de altă natură pot fi generați de leucocite sensibilizate, după contactul cu antigen. Recent s-a evidențiat activitatea chimiotactică la o serie de lipide din familia eicosanoidelor (prostaglandine, leucotriene etc.) și la unii constituenți lipidici bacterieni.

Odată declanșată, chimiotaxia fagocitară are aspectul morfologic descris mai înainte și se însoțește de toate reacțiile neutrofilului activat (tabelul XI).

Opsonizarea particulelor fagocitabile. Funcția opsoninelor serice este de a reacționa cu microorganismele și de a le face susceptibile la înglobarea de către fagocite, întrucît virulența multor microorganisme patogene se datorează în parte capacității lor de a evita fagocitarea, prin anumite antigene de suprafață. Este cazul la: *Streptococcus pneumoniae*, grupul B de streptococi, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus fragilis*, unele tulpini capsulate de *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pyogenes* capsulat, *Staphylococcus aureus* etc.). Aceste bacterii se apără de fagocitare prin polipeptide sau polizaharide capsulare, prin acidul hialuronic, proteina M., proteina A etc. În general, se acceptă că bacteriile nevirulente posedă suprafețe relativ hidrofobice, care nu se opun fagocitării, pe cînd cele virulente — și în special cele capsulate — se caracterizează prin factori de suprafață hidrofilă care întîrzie fagocitarea. În această lumină, scopul opsonizării este de a crește hidrofobicitatea, reducînd repulsia electrostatică dintre microorganisme și fagocit, ambii cu sarcină negativă a suprafeței celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Opsonizarea bacteriană poate fi efectuată printr-unul din următoarele 3 mecanisme principale, dar în realitate necesarul opsonic este foarte variat, depinzînd nu numai de specia de microorganism, ci și de genul și tipul lui (55).

a) Anticorpul specific singur (de subclasă IgG_1 și IgG_3) poate acționa ca opsonină. Acest mecanism a fost studiat mai bine, folosindu-se pneumococi capsulați, în condiție de exces de anticorpi. Anticorpul anticapsular se combină cu antigenul polizaharidic de suprafață al pneumococului, prin situsurile combinate ale anticorpului localizate pe porțiunea F_{ab} a moleculei de IgG. Porțiunea F_c a moleculei de IgG, esențială pentru funcția IgG ca opsonină, este liberă pentru a se atașa de receptorul F_c de pe suprafața neutrofilului și a realiza o punte între bacterie și fagocit.

b) Cînd anticorpul specific este în cantitate insuficientă pentru a opsoniza singur, poate totuși realiza opsonizarea microorganismului, în combinație cu C, pe calea clasică, activîndu-se secvența hemolitică. Receptori pentru C_3 activat (C_{3b}) sînt prezenți pe suprafața fagocitului; C_{3b} de pe suprafața bacteriei servește drept punte între bacterie și fagocit, inducînd înglobarea.

c) În cazul cînd anticorpul specific lipsește, opsonizarea se poate efectua nespecific, pe calea alternativă a complementului, care nu necesită interacțiunea antigen-anticorp. Calea alternativă este activată direct de polizaharizii bacteriilor sau fungilor, fixînd C_3 — factorul opsonic crucial — de suprafața germenului; înglobarea este apoi mediată de receptorii fagocitelor pentru C_{3b}.

In asociație cu mecanismele a), b) și c) de mai sus, înglobarea fagocitară poate fi ajutată de alți 3 factori:

a) Fagocitoza de suprafață. Microorganismele, care posedă compuși antifagocitari de suprafață, în special capsule, nu pot fi fagocitate în absența anticorpilor specifici. Apărarea antimicrobiană a unui bolnav infectat cu asemenea bacterii, pînă la elaborarea anticorpilor specifici, depinde de opsonizarea pe calea alternativă a C și de fagocitoza de suprafață. Ea se realizează prin aceea că bacteriile respective sînt cuprinse strîns între fagocite, între fagocite și suprafețele tisulare sau sînt prinse împreună cu fagocitele în interstițiile cheagurilor de fibrină. Fagocitoza de suprafață are loc atît la neutrofile cît și la fagocitele mononucleare. Fagocitoza de suprafață este mai puțin eficientă în ariile în care fagocitele nu sînt strîns reunite — ca în fluidul articular, pericardic, pleural sau lichidul cefalo-rahidian.

b) Anticorpii naturali. Anticorpii prezenți în ser, în absența unui contact aparent cu antigenul specific, sînt considerați anticorpi naturali. Ei reflectă contactul probabil cu microorganisme posedînd antigene înrudite. De exemplu, mai mult de 80% din persoanele peste vîrsta de 1 an au anticorpi față de tipul 7 de pneumococi deși starea de purtător pentru acest microorganism este de numai 1%. Anticorpii naturali participă, împreună cu sistemul opsoninelor termolabile, la combaterea infectării cu microorganisme care posedă factori antifagocitari de suprafață mai puțin eficienți.

c) Tuftsinul. Leucokinina, o fracțiune gamaglobulinică ce învelește neutrofilul, poate stimula fagocitoza lui datorită conținutului său de tuftsin. Acesta este un peptid (Thr-Lys-Pro-Arg) produs în splină; o enzimă membranară poate cliva tuftsinul de leucokinină (numele peptidului amintește Universitatea Tufts unde a fost descoperit) (55).

Scanned with OKEN Scanner

— *Înglobarea fagocitară.* După opsonizarea adecvată a microorganismului și fixarea lui de fagocit prin punțile opsonice, se activează motilitatea membranei plasmatice; se emit pseudopode, care se închid în jurul germenului, fuzionînd și circumscriind vacuola fagocitară, fagosomul; el este împins spre centrul fagocitului. Energia pentru procesul fagocitar este furnizată de glicoliza anaerobă, așa încît fagocitoza se poate realiza și în mediul anaerob al unui abces. Ca și la deplasarea direcționată chimiotactic, motilitatea înglobării fagocitare necesită microfilamentele de actină și miozină. S-a observat că neutrofilele de iepure exocitează particulele dezafectate, în timp ce alte particule sînt înglobate prin fagocitoză. Dacă acest fapt are loc și cu bacterii, el reprezintă un mecanism, prin care neutrofilul își amplifică potențialul de bactericidie prin eșalonarea microorganismelor, care vor fi omorîte.

— *Distrugerea intracelulară a microorganismelor fagocitate.* Mecanismele, prin care fagocitele omoară intracelular microorganismele fagocitate nu sînt înțelese complet, deși se cunosc cîteva sisteme microbicide; se pare că ele intră simultan în acțiune pentru a asigura deplin bactericidia („overkilling").

Agenții principali ai bactericidiei sînt generați prin: a) explozia respiratorie a neutrofilului și b) degranularea granulațiilor lui citoplasmatice.

a) „Explozia respiratorie" este denumirea unei căi metabolice oxidative, inactivă la celulele în repaus, a cărei funcționare generează agenți puternic microbicizi, prin reduceri secvențiale ale oxigenului. După cum s-a arătat la descrierea chimiotaxiei (tabelul XV), explozia respiratorie este independentă de înglobarea fagocitară, ea putînd fi indusă de simpla perturbare a membranei plasmatice. Explozia respiratorie fagocitară este declanșată de contactul unei particule fagocitabile cu membrana neutrofilului; se activează un sistem flavoenzimă asociat cu membrana, sistem denumit curent „NAD(P)H oxidază". Instantaneu crește consumul de oxigen molecular O_2, se activează șuntul hexozomonofosfaților, se generează radicali toxici ai oxigenului: radicalul superoxid, radicalul hidroxil oxigenul *singlet* și peroxidul de hidrogen.

Degranularea. Distrugerea intracelulară a microorganismelor este asociată cu degranularea, eliberarea conținutului granulațiilor neutrofilului, în fagosomi; degranularea se face și către exteriorul neutrofilului fagocitant. Neutrofilele conțin două feluri principale de granulații. Granulațiile azurofile, primare ca apariție în granulopoieză, conțin din abundență enzime lizozomale hidrolitice, cantități mari de mieloperoxidază, lizozim, elastază, proteine cationice. Granulațiile neutrofile, secundare ca apariție, marcînd maturarea promielocitelor în mielocite, conțin lactoferină și lizozim. Agenții eliberați prin degranulare participă, împreună cu radicalii toxici ai oxigenului, la diferitele mecanisme bactericide individualizate pînă acum la neutrofile.

Maturitatea funcțională a fagocitelor mononucleare este marcată de creșterea capacității lor fagocitare, de mărirea numărului de receptori Fc pentru IgG pe suprafața celulei, de accentuarea susceptibilității la activarea prin produși limfocitari. Membranele monocitelor și macrofagelor umane conțin receptori pentru subclasele IgG_1 și IgG_3 și pentru C_3, ceea ce sugerează că procesul de opsonizare pentru înglobarea fagocitară la aceste celule este similar cu cel de la neutrofile. Monocitele înglobează bacteriile mai lent decît

Scanned with OKEN Scanner

neutrofilele, bactericidia lor este mai puțin eficientă decît cea a neutrofilelor; ele utilizează predominant căile metabolice dependente de oxigen (fosforilarea oxidativă) pentru realizarea fagocitozei. O explozie respiratorie întovărășește contactele monocit-microorganism cu generare de radical superoxid, radical hidroxil, peroxid de hidrogen și chimioluminiscență. În ce privește lizozomii, monocitele posedă două populații lizozomale. Prima apare precoce în maturarea monocitului și conține mieloperoxidaza, arilsulfatază și fosfatază acidă; cea de-a doua, apare mai tîrziu, lizozomii avînd un conținut complex. Spre deosebire de neutrofile, monocitele nu conțin lactoferină, iar proteinele cationice, nu conțin bactericide. Sistemul mieloperoxidază-peroxid de hidrogen-halogen este operativ. În general, mecanismele prin care macrofagele omoară microorganismele sînt puțin cunoscute. Mieloperoxidaza nu se găsește dincolo de stadiul de monocit și există un declin progresiv al capacității macrofagelor mature să genereze radicalul superoxid și peroxidul de hidrogen. Enzimele fagocitelor mononucleare, incluzînd fosfataza acidă, betaglucuronidaza, lipaza, lizozimul, hialuronidaza etc. par să servească mai mult funcției digestive decît celei microbicide. Catalaza, prezentă în macrofage, poate substitui mieloperoxidaza absentă și să catalizeze oxidarea substratelor în prezența peroxidului de hidrogen. Peroxidarea lipidelor, care are loc în monocite și în macrofage, poate fi un alt mecanism de potențare a acțiunii antimicrobiene a peroxidului de hidrogen.

Fagocitele mononucleare secretă sau exocitează în micromediu produși variați (tabelul XVI), importanți în medierea răspunsului imun. Macrofagele peritoneale (de șoarece) produc hidrolaze acide lizozomale chiar în absența unui stimul fagocitar. Lizozimul este secretat de fagocite mononucleare variate, în cantități mari, în prezența și absența stimulilor fagocitari; sursa lu nu pare să fie lizozomii. Printre produșii secretați de macrofage se mai găsesc proteaze neutre, prostaglandine, componenți ai sistemului complement și ai sistemului properdinic, agenți reglatori ai creșterii fibroblaștilor, reglatori ai angiogenezei, stimulatori ai celulei *stem* medulare, interferon, substanțe ale hemostazei (36, 60, 61).

Microorganismele fagocitate de fagocitele mononucleare, depinzînd de capacitatea lor de a supraviețui în condiții intracelulare, pot fi, fie omorîte și digerate, fie omorîte și degradate parțial, sau să rămînă sechestrate, neomorîte, în celule. Unele microorganisme au dezvoltat chiar mecanisme, care le asigură supraviețuirea intracelulară și replicarea în macrofage. Un exemplu tipic în acest sens este *Mycobacterium tuberculosis*. În absența serului imun, acești bacili împiedică fuziunea lizozomilor cu vacuola fagocitară, probabil prin intermediul trehalozei, un glicolipid puternic amionic. În prezența serului imun, fuziunea lizozom-vacuola fagocitară are loc, dar *M. tuberculosis* rezistă la acțiunea conținutului lizozomal, descărcat în fagosom. *Mycobacterium lepraemurium* și *Mycobacterium leprae* rezistă de asemenea la conținutul fagolizozomal; *M. leprae* este capabil să se introducă în citoplasma fagocitului, unde nu este recunoscut ca material *non self*. Speciile de rickettsii, în absența anticorpului specific, pot să scape din fagolizozom și să se multiplice liber în citoplasma macrofagelor; în contrast, rickettsiile opsonizate cu anticorp sînt incapabile să iasă din fagolizozom. Unii paraziți intracelulari obligatorii intră direct în citoplasma celulelor, fără ruptura fagosomului (de exemplu: *T. gondii*, specii de *Clamydia);* această intrare este

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVI

PRODUSELE SECRETATE DE MACROFAGE
(DUPĂ STITES ŞI COLAB., 1982; ROBBINS ŞI COLAB., 1984)

ENZIME:

proteinaze neutrale: activatorul plasminogenului, elastaza metaldependentă, colagenaza specifică pentru colagenii interstiţiali (tipurile I, II, III), colagenii interstiţiali (tipurile I, II, III), colagenaza specifică pentru colagenul pericelular (fig. V), altele

Lizozim

Lipaza lipoproteică

Arginaza

Hidrolaze acide: proteinaze şi peptidaze, glicozidaze, fosfataze, altele

PROTEINE PLASMATICE:

$alfa_2$-macroglobulină, fibronectină, transcobalamină II, apolipoteină E, proteinele coagulării (tromboplastina tisulară, factorii V, VII, IX, X) compuşii complementului (1, 2, 3, 4, 5, properdină, factor B, factor D, inactivatorul pentru C_{3b}, acceleratorul inactivatorului pentru C_{3b}, adică beta $_1$H)

METABOLIŢI TOXICI AI OXIGENULUI:

anionul superoxid, peroxidul de hidrogen

LIPIDE BIOACTIVE:

prostaglandină E_2, 6-ketoprostaglandină F_{1alfa}, tromboxan B_2, leucotrienă C (SRS-A), acid 12-hidroxieicosatetraenoic, altele

METABOLIŢI NUCLEOTIDICI:

AMPc, timidină, uracil, acid uric

FACTORI REGLATORI DE FUNCŢII CELULARE:

interleukină-1 (pirogen endogen), factorul de angiogeneză, interferon, factori stimulatori ai proliferării fibroblaştilor, celulelor endoteliale, celulelor T şi B, factori CSF pentru precursorii celulelor mieloide, factorii inhibitori pentru proliferarea celulelor tumorale şi a *Listeriei monocytogenes*

mediată activ de microorganisme. În prezenţa anticorpului specific, intrarea mediată de microorganisme este blocată şi fagocitoza adevărată este facilitată.

E. Efecte sistemice ale inflamaţiei

Semne clinice şi de laborator ale efectelor sistemice induse de inflamaţie sînt cunoscute de multă vreme (Ryan). Mai bine studiate au fost febra şi leucocitoza. Creşterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor a fost atribuită unei alterări a compoziţiei proteinelor plasmatice, cu formarea rulourilor de hematii. S-a observat şi scăderea concentraţiei de fier din plasmă, încercîndu-se diferite explicaţii. Progrese semnificative în înţelegerea genezei efectelor sistemice ale inflamaţiei s-au făcut abia în ultimii ani (Dinarello, 1984) (20), deşi E. Atkins afirmă că mai sînt multe nelămuriri (5). A devenit evident că invazia microbiană, lezarea tisulară reacţiile imunologice şi procesele inflamatorii induc la gazdă o constelaţie de răspunsuri, denumite colectiv „răspunsul de fază acută". Răspunsul cuprinde modificări metabolice, endocrinologice, neurologice, imunologice. Majoritatea modificărilor apar la cîteva ore sau zile după iniţierea infecţiei sau inflamaţiei; unele modificări de fază

Scanned with OKEN Scanner

acută pot indica boli persistente. Răspunsul de fază acută (FA) include creșteri enorme ale sintezei hepatice de „proteine de fază acută" (tabelul XVII) (tabelul XVIII), care contribuie la creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor. Leucocitoza se întîlnește obișnuit cu număr crescut de neutrofile imature circulante. Nivelurile serice ale fierului și zincului sînt scăzute, pe cînd creșterea cantității de ceruloplasmină atrage mărirea conținutului de cupru seric. Trăsăturile caracteristice ale răspunsului FA sînt febra și balanța negativă de azot. Se dezvoltă anemia în prezența unor depozite suficiente de fier; hipergamaglobulinemia este frecventă. Deși tabloul complet al răs-

TABELUL XVII

CONCENTRAȚIA ȘI RĂSPUNSUL ÎN TIMP AL PROTEINELOR DIN FAZA ACUTĂ A PLASMEI UMANE

	Concentrație normală g %	Creștere în inflamația acută	Răspunsul în timp — ore
Proteină reactivă serum amiloid A prot	0,00007—0,01	mai mult de 1 000 de ori	6—10
α_1 antichimiotripsina	0,3—0,6		10
α_1 antitripsina	1,0—2,0		
α_1 acid glicoproteina	0,55—1,4	2—4 ori	24
haptoglobina	1,0—3,0		
fibrinogenul	2,0—4,5		
C_3	0,55—1,2		
C_4	0,2—0,5	pînă la 50%	48—72
cerulo plasmina	0,15—0,6		

TABELUL XVIII

FUNCȚIILE PROTEINELOR DE FAZĂ ACUTĂ

	Proteina	Funcția
Mediatori	Proteină C reactivă C_2, C_3, C_4, C_5, C_9 factor B	Activarea complementului
		Opsonizare, chimiotaxie, degranularea mastocitelor
	Factori de coagulare VIII, fibrinogen	Coagulare, matrice de fibrină reparatoare
Inhibitori	Inactivatori C_1	Controlul activității mediatorilor
	α_1 antitripsina	Controlul elastază, colagenază
	α_1 antichimiotripsina	Control catepsina G
„Gunoieri" *(Scavengers)*	Proteina C reactivă	*Clearance* al materialelor toxice
	Serum amiloid A	Colesterol?
	haptoglobina	hemoglobină
	ceruloplasmina	O_2?
Imunomodulatori	Proteina C reactică	Interacțiune cu celule T și B
	α_1 acid glicoproteina	Evidențiază receptorii de la suprafața limfocitelor și inhibă celulele T
Cicatrizare, rezoluție	Proteina C reactivă	Opsonizare, chimiotaxie
	α_1 antitripsina	Se leagă la suprafața fibrelor elastice noi
	α_1 antichimotripsina	
	Inactivatori C_1	Stimulează creșterea fibroblaștilor, interacționează cu colagenul
	α_1 acid glicoproteina	

Scanned with OKEN Scanner

punsului FA se dezvoltă la bolnavi cu infecții bacteriene, arsuri, leziuni tisulare multiple, modificări de FA se întîlnesc și la bolnavi cu infecții oculte sau cu boli cronice ca poliartrita reumatoidă sau boli inflamatorii intestinale (Donovan-21-Stites) (72); ele pot indica maladii silențioase și unele cancere, în special carcinomul de celulă renală și boala Hodgkin.

Răspunsul FA are trăsătura caracteristică de a fi o reacție generalizată a gazdei, indiferent de natura localizată sau sistemică a bolii, care îl induce. Diferitele componente ale răspunsului sînt remarcabil de constante, cu toată veriatatea proceselor patologice, care le provoacă. Apare logic interesul pentru mecanismul prin care infecțiile, reacțiile imunologice și inflamatorii sînt capabile să producă la gazdă modificările fiziologice, metabolice și hematologice menționate. De asemenea, este de clarificat problema dacă modificările FA servesc vreunui scop la gazdă, dacă pot fi utilizate în diagnosticul sau controlul unei boli, dacă trebuie să fie tratate.

Datele recente sugerează că evenimentul fundamental în inițierea răspunsului FA este producerea unei molecule mediatoare numită interleukina-1, un polipeptid, care induce semnele clinice și de laborator ale răspunsului FA (Dinarello, 1984) (19). Interleukina-1 este generată de celulele fagocitare, intră în circulație și influențează sisteme de organe îndepărtate; acționează ca un hormon, mediind răspunsurile gazdei la infecție și inflamație. Sursele principale de interleukină-1 sînt monocitele sanguine, celulele fagocitare din ficat și splină, alte macrofage tisulare. Molecule asemănătoare interleukinei-1 pot să producă și celulele specializate, ca: keratinocitele, celulele epiteliale corneene și gingivale, celulele mezangiale renale, astrocitele creierului; interleukina-1 formată de aceste celule își exercită efectele inițiale în țesuturile respective. Reiese că posibilitatea substanțelor microbiene și inflamatorii de a stimula producerea de interleukină-1 de către celule specializate, localizate strategic, face parte din mecanismul patogenetic al multor boli (2, 7, 43, 53, 69, 79).

Efectele biologice ale interleukinei-1 la gazdă. Denumirea de „interleukină" a apărut prin 1979. În acel timp, denumirea de „factor activator al limfocitelor" era atribuită unui produs al macrofagelor, care activa limfocitele T și B. Denumirea de „interleukină-2" (anterior „factorul de creștere ale celulelor T") era atribuită unui produs limfocitar, care stimula proliferarea celulelor T. Molecula interleukina-2 era o moleculă nou descrisă. Produse macrofagice cu proprietățile interleukinei-1 erau însă cunoscute sub diferite nume, de mai mulți ani: „pirogenul endogen" (mediatorul febrei), „mediatorul endogen leucocitar" (inductorul sintezei hepatice de proteine de fază acută, al neutrocitozei și al modificării cationilor divalenți din plasmă), „factorul activator al limfocitelor". Ulterior s-au izolat și descris și alți factori macrofacigi, incluzînd „factorul celulelor mononucleate", care stimula sinteza de prostaglandine și producerea de colagenază la fibroblaștii sinoviali. Numeroase probe susțin ideea că aceste substanțe sînt înrudite fizic și au căpătat denumirea colectivă de „interleukină-1" (Dinarello, 1948). În prezent se apreciază că interleukina este fie un polipeptid derivat dintr-o singură genă, fie un grup de peptide înrudite, produse de o familie de gene strîns înrudite. Aplicațiile biologiei moleculare și ale tehnologiei ADN-recombinat vor clarifica, probabil, acest aspect.

Aproape toate infecțiile, reacțiile imunologice și procesele inflamatorii stimulează fagocitele mononucleate să sintetizeze și să elibereze interleu-

Scanned with OKEN Scanner

kină-1. Interleukina-1 este mai mult decît o substanță interleucocitară pentru că, pe lîngă influențarea neutrofilelor, celulelor T și B, ea influențează și ținte neleucocitare ca ficatul, pancreasul, oasele, mușchii, fibroblaștii și creierul. Bolnavul cu un început de infecție bacteriană localizată oferă un exemplu complet al activității biologice a interleukinei-1 la gazdă. La debutul infecției, monocitele sanguine și macrofagele tisulare sînt activate fie prin fagocitarea microorganismului invadat, fie prin produsele sau toxinele lui.

Oricare din aceste moduri de activare duc la sinteza și eliberarea de interleukină-1. Prin efecte locale interleukina-1 contribuie la unele modificări patologice în țesuturile învecinate; moleculele, care pătrund în circulația generală interacționează cu cîteva ținte tisulare îndepărtate. Febra este un semn major al răspunsului Fa și rezultă din acțiunea interleukinei-1 asupra centrului termoreglator cerebral. Interleukina-1 inițiază febra inducînd o creștere bruscă a sintezei de prostaglandine, în special a prostaglandinei E_2, în hipotalamusul anterior. Creșterea nivelului de prostaglandină în hipotalamus mărește valoarea stabilită fiziologic pentru termoreglare, ceea ce activează mecanismele de conservare a căldurii (vasoconstricția) și de producție (tremurături musculare), pînă cînd temperatura sîngelui și cardiacă este ridicată la atingerea noii valori imprimate termoreglării hipotalamice, prin intermediul prostaglandinei.

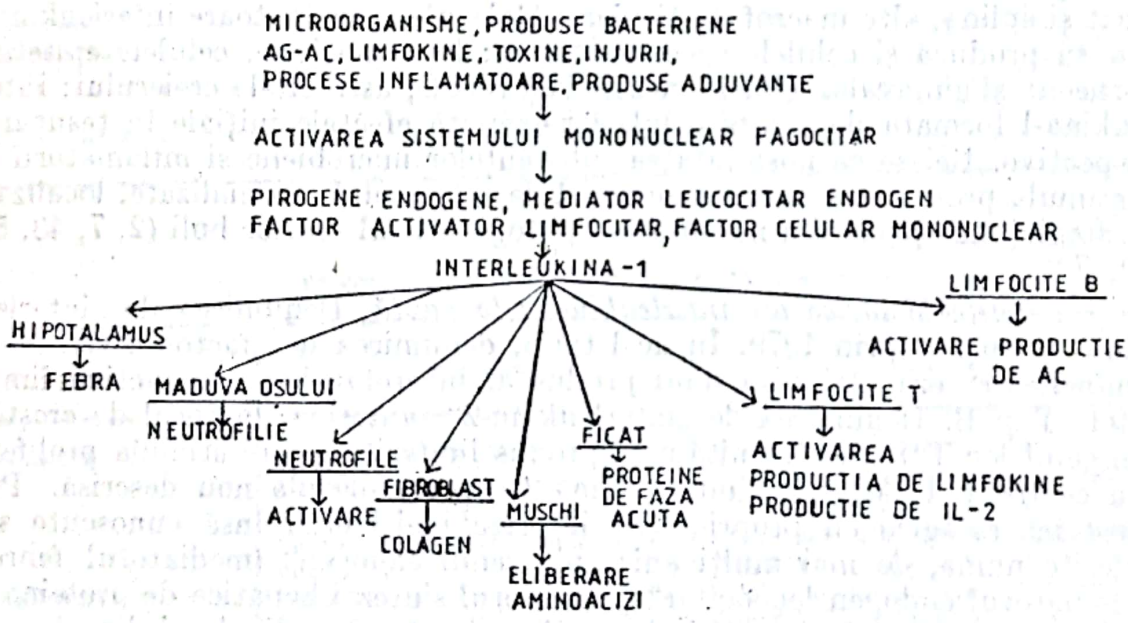


Fig. 6 — Formarea interleukinei 1 și efectele ei.

Dacă febra este unul din semnele cele mai evidente ale răspunsului FA, ceilalți componenți ai răspunsului pot fi prezenți fără a produce manifestări clinice aparente. În cea mai mare parte acești componenți includ răspunsuri celulare variate, foarte sensibile la concentrații mici de interleukină-1. Multe din răspunsurile față de interleukina-1 (fig. 6) (86), apar în zone localizate ale inflamației sau leziunii; de exemplu, ca răspuns la lovituri sau imunizare. Concentrația de interleukină-1 poate fi deosebit de ridicată în aceste zone; celelalte țesuturi vor răspunde concentrațiilor circulante ale moleculei. Unul din răspunsurile cele mai sensibile față de interleukina-1 este creșterea numărului și imaturității neutrofilelor circulante. Se pare că eliberarea neutrofi-

Scanned with OKEN Scanner

lelor din pool-ul medular se datorează acțiunii directe a interleukinei-1 asupra măduvei hematogene. La persoanele injectate cu substanțe inductoare de interleukină-1, ca, endotoxina, creșterea neutrocitozei poate fi măsurată exact. Neutrofilele eliberate în această condiție prezintă o activitate metabolică crescută. Răspunsul prin neutrocitoză s-a constatat și după injectarea unor doze subpirogene de endotoxină. Interleukina-1 este chimiotactică pentru neutrofile și pentru celulele T; concentrațiile locale de interleukină-1, în zonele cu inflamație, contribuie probabil la infiltrarea celulară.

Nivelul seric al fierului și zincului în perioada acută de după inițierea unei infecții bacteriene este scăzut. Sînt dovezi că scăderea fierului seric este un mecanism de protecție al gazdei față de microorganisme variate. Reducerea cantității de fier seric poate suprima rata de creștere la cîteva microorganisme și la anumite celule tumorale, care au ca factor de creștere un necesar strict de fier. Mecanismul anemiei asociate cu infecțiile și bolile inflamatorii, include sechestrarea complexelor fier-lactoferină; s-a constatat că interleukina-1 activează eliberarea lactoferinei din neutrofile. În anemia din bolile cronice se poate pune în evidență depozit mare de fier (colorabil) în măduva hematogenă.

În timpul răspunsului FA, ficatul mărește enorm sinteza anumitor proteine, reducînd sinteza albuminei. Proteinele FA includ proteine serice normale, al căror nivel crește de cîteva ori — ca heptoglobina, inhibitorii anumitor proteaze, componenții complementului, ceruloplasmina și fibrinogenul — sau de cîteva sute de ori. În ultima categorie sînt adevărații reactanți de fază acută, incluzînd proteina amiloidul seric A (precursorul fibrilelor amiloide, depozitate în țesuturi la bolnavii cu amiloidoză secundară) și proteina C-reactivă, cu funcții în apărarea nespecifică a gazdei. Deși este posibil ca sinteza hepatică a proteinelor FA să fie modulată de hormoni homeostatici, este sigur că interleukina-1 este implicată în declanșarea transcripției și sintezei acestor proteine. La persoanele injectate cu endotoxină, la bolnavii cu maladii febrile sau inflamatorii și la animalele perfuzate cu interleukină-l, aceste proteine sînt detectate în ser după cîteva ore; de aceea, probabil au fost denumite inițial reactanți de fază „acută". Pe parcursul multor boli cronice netratate, concentrația lor crește atît de mult, încît viteza de sedimentare a eritrocitelor atinge valori foarte mari. Nu toate bolile infecțioase sau inflamatorii cronice se asociază cu astfel de modificări; studii clinice sugerează că această stare refractară proteinelor FA se datorează producerii lor în cantități mici.

Cîteva modificări sistemice anabolice contribuie la tulburările metabolice existente în timpul răspunsului FA: creșterea producerii de insulină, glucagonului, hormonului de creștere, hormonului stimulator al tiroidei, vasopresinei. Alături de procese anabolice, răspunsul FA se întovărășește de un pronunțat catabolism al proteinelor musculare, care duce la pierderea în greutate a corpului și la o balanță negativă a azotului, în general. Deși febra mărește necesarul de oxigen și calorii, o mare parte din balanța negativă a azotului lui rezultă din oxidarea aminoacizilor mușchilor scheletali, contribuind la scăderea masei musculare. Aminoacizii sînt necesari atît pentru sinteza noilor proteine — în momente în care alimentarea bolnavului este alterată prin scăderea apetitului, cît și pentru proliferarea limfocitelor și fibroblaștilor, sinteza reactanților FA, imunoglobulinelor, colagenului, care va repara țesuturile lezate. Mecanismul bine coordonat, care să ofere cantități mari de aminoacizi pentru toate aceste funcții celulare, pare să fie condus de interleukina-1.

Scanned with OKEN Scanner

În sfîrșit, stimularea limfocitelor de către interleukina-1 este o funcție vitală în apărarea gazdei deoarece ea contribuie la inițierea mecanismelor imune celulare și umorale, îndreptate împotriva microorganismului invadant sau a celulei maligne. Unul din rolurile importante ale fagocitelor mononucleare în procesele imunologice este producția de interleukină-1. Îndepărtarea experimentală a acestor celule diminuă sau împiedică răspunsurile limfocitului. Sînt multe dovezi despre rolul funcțional al interleukinei-1 în proliferarea celulelor B și în producerea celulelor T, el cuprinde și producția de limfokine, cea mai notabilă fiind interleukina-2, care furnizează semnalul de creștere pentru expansiunea clonală a diferitelor celule T „helper", supresoare și citolitice și amplifică activitatea celulelor *killer* naturale.

F. Mediatori endogeni implicați în procesul inflamator

În majoritatea reacțiilor, care se desfășoară în cursul procesului inflamator acționează agenți endogeni — de proveniență, natură și cu efecte foarte variate — indicați curent prin denumirea colectivă de „mediatori". În

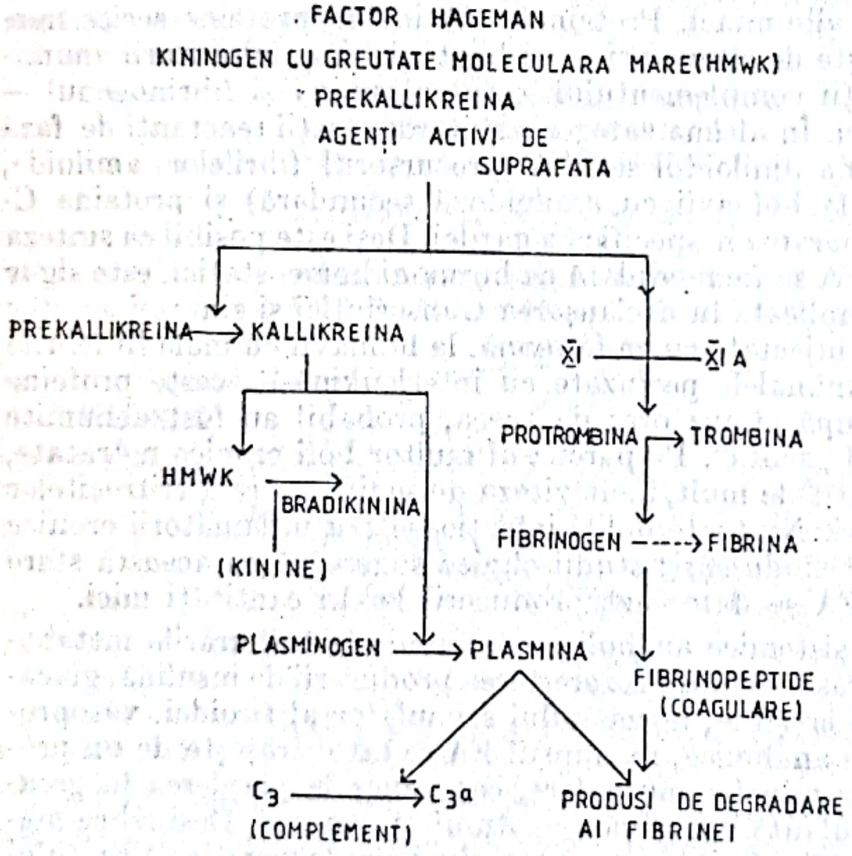


Fig. 7 — Activarea sistemului kininelor și legătura acestuia cu sistemul de coagulare și complement.

realitate, puțini dintre ei „mediază" reacțiile din inflamație; în general ei au activitate inductoare, declanșatoare, stimulatoare, amplificatoare; ei pot modula sau inhiba reacții în curs. Clasificarea lor este imposibilă după un singur criteriu, așa încît îi vom prezenta în diferite grupări, așa cum reies din datele din literatură (16, 17, 25, 32, 33, 35, 38, 41, 44, 46, 47, 48). Ryan și Majno (62) clasifică mediatorii endogeni — derivați de la gazda lezată — în două grupe principale: 1-mediatorii din plasmă și 2-mediatorii din țesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

1. *În plasmă* se află trei sisteme interasociate, care produc mediatori: a) sistemul kininelor, b) sistemul complement și c) sistemul de coagulare.

a) Sistemul kininelor acționează într-o anumită secvență, care începe de la factorul XII (factorul Hageman) (fig. 7). Activarea factorului Hageman poate fi realizată prin mijloace variate, de la simplul contact cu suprafețe încărcate negativ, la complexe antigen-anticorp, cristale de urat de sodiu, endotoxine etc. Activarea factorului Hageman are trei efecte:

— declanșează cascada coagulării (prin activarea factorului XI);

— declanșează sistemul fibrinolitic (activînd proactivatorul plasminogenului)

— generează activatorul prekalikreinei (care duce la formarea bradikininei).

Bradikinina este agentul efector major al sistemului kininelor. După cum am văzut, are un rol important în faza inițială a procesului inflamator.

b) Sistemul complement este menținut sub control prin instabilitatea inerentă a unora dintre enzimele care îl compun și prin prezența în ser a unor inhibitori variați sau inactivatori. În contextul inflamației, rolul complementului este de a forma produși secundari activi biologic, care să acționeze ca mediatori. Acești produși secundari sînt formați ca urmare a activării secvențiale a sistemului complement (fie pe calea clasică, fie pe cea alternativă) sau prin acțiunea directă a unor enzime „extracomplementare" asupra C_3 sau C_5 (fig. 8). Ei sînt:

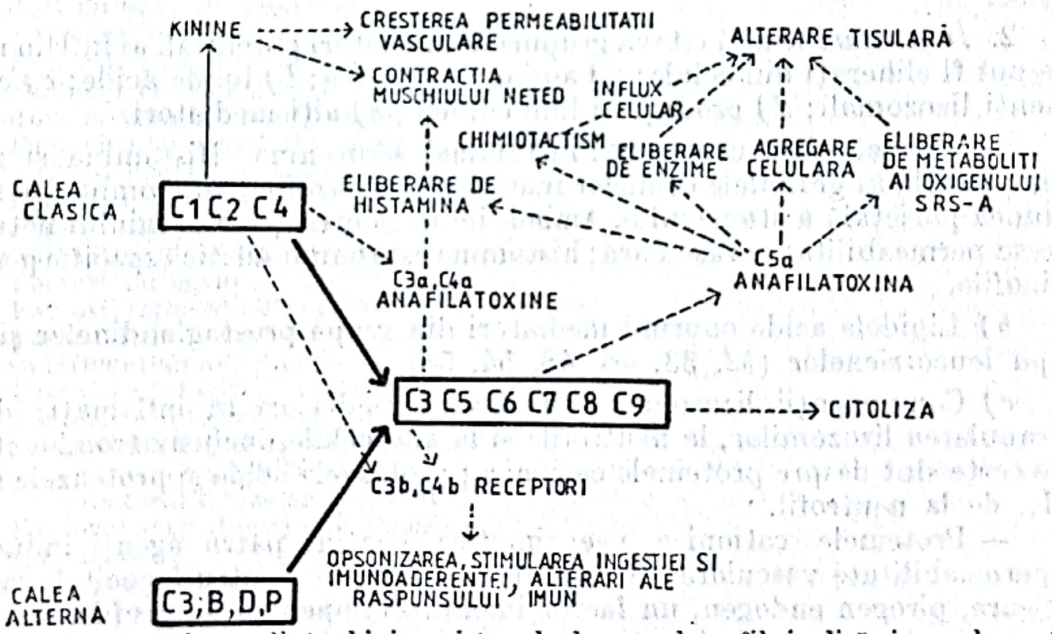


Fig. 8 — Interacțiunea dintre kinine, sistemele de coagulare, fibrinoliză și complement.

— fragmentul C_{3a} — factor cu greutate moleculară mică, eliberat în timpul activării complementului sau prin clivarea compusului C_3 de către plasmină, tripsină, proteaze bacteriene sau de către enzime care pot cliva C_3, aflate în diferite țesuturi;

— fragmentul C_{5a} — factor cu greutate moleculară mică, eliberat în timpul activării complementului sau prin clivarea compusului C_5 de către tripsină, procese bacteriene sau de către enzime aflate în lizozomii neutrofilelor, trombocitelor și (posibil) ale altor tipuri celulare;

Scanned with OKEN Scanner

— complexul $C_{5,6,7}$, — complex cu greutate moleculară mare; rezultînd numai din activitarea secvențială a sistemului complement (clasic sau alternativ) (65, 66, 68).

Efectele majore în inflamație ale acestor mediatori, eliberați din complement, sînt: creșterea permeabilității vasculare și atracția chimiotactică a fagocitelor; în subsidiar, ei participă la inducerea leucocitozei și la eliberarea enzimelor lizozomale.

c) Sistemul de coagulare. Fibrinopeptidele amplifică efectul bradikininei și au activitate chimioatractantă pentru neutrofile; produșii de degradare ai fibrinei manifestă aceleași efecte.

Se menționează posibilitatea ca sistemele dependente de factorul Hageman (privind coagularea, producerea de kinine și fibrinoliza) să interacționeze cu sistemul complement, realizînd o conjunctură complicată *(the tangled web)*. Componentul-cheie al acestei „țesături" este plasmina, enzima fibrinolitică generată din plasminogen. Plasmina are cel puțin patru efecte:

— digestia fibrinogenului și fibrinei (adică fibrinoliza)

— activarea factorului Hageman (în special prin declanșarea sistemului kininelor)

— activarea C_1 pentru a forma esteraza C_1 pe calea clasică a secvențelor complementului.

— clivarea C_3 pentru a produce fragmente C_{3a} anafilatoxice și chimiotactice.

2. *În țesuturi* se află cîteva grupuri de mediatori potențiali ai inflamației, care pot fi eliberați din celule: *a)* amine vasoactive; *b)* lipide acide; *c)* componenți lizozomali; *d)* produși ai limfocitelor; *e)* alți mediatori.

a) Aminele vasoactive sînt: histamina, serotonina. Histamina și serotonina se află în granulele celulelor mastocite (și bazofile), în trombocite și în regiunea parietală a stomacului. Ambele induc contracția mușchiului neted și măresc permeabilitatea vasculară; histamina este chimiotactică specific pentru eozinofile.

b) Lipidele acide cuprind mediatori din grupa prostaglandinelor și din grupa leucotrienelor (32, 33, 46, 48, 54, 58).

c) Componenții lizozomali pot deveni mediatori în inflamație după degranularea lizozomilor, la neutrofile și la alte celule, inclusiv trombocitele; date certe sînt despre proteinele cationice; proteazele acide și proteazele neutrale, de la neutrofil.

— Proteinele cationice, neenzimatice, conțin: patru agenți inductori de permeabilitate vasculară, un factor chimiotactic pentru fagocitele mononucleare, pirogen endogen, un factor imobilizator pentru neutrofile.

— Proteazele acide funcționează, în principal, la digestia intracelulară a materialului fagocitat, în interiorul fagozomului; se pare că ele ar contribui la formarea așa-numitelor leucokine plasmatice, mediatori asemănători kininelor.

— Proteazele neutrale au un rol important în patogeneza diferitelor feluri de leziuni tisulare, de la formarea abceselor simple la condiții evident complexe, ca reacția Arthus, arterita din boala serului, nefrita nefrotoxică, forme variate de artrită. Efectul major al acestor enzime este degradarea colagenului, elastinei, membranei bazale renale, cartilajului, fibrinei. Proteazele neutrale pot genera fragmente active chimiotactic: C_{5a}, C_{3a}. Serul uman nor-

Scanned with OKEN Scanner

mal conține un inhibitor puternic al proteazei neutrale, alfa$_1$-antitripsina; acest inhibitor limitează mărimea și gradul de lezare a țesuturilor în zona inflamată.

d) Produși limfocitari (Stites), (Moraru), (Olinescu) (72), (51), (55). Se admite că reacția inițiatoare a unui antigen cu cîteva limfocite sensibilizate specific, duce la producerea de mediatori solubili, numiți și limfokine, care prin activitatea lor biologică sînt capabili să recruteze celulele inflamatorii ale gazdei, să le activeze și să le mențină pe loc. Aceste substanțe servesc ca mijloc de comunicare între reactanții celulari, care, în cele din urmă, participă la răspunsul celular, și ca mijloc de amplificare a acestui răspuns.

Datele actuale despre mediatorii limfocitelor au rezultat din cercetări pe diferite modele experimentale. Tabelul XIX cuprinde lista unora dintre ei, mai bine studiați. Acești factori afectează comportamentul *in vitro* al macrofagelor, neutrofilelor, limfocitelor și altor tipuri de celule. Cunoscînd efectele lor biologice, se poate presupune rolul lui *in vivo*, în exprimarea imunității mediate celular în piele, în rezistența la infecția cu organisme facultativ intracelulare și în inflamație.

TABELUL XIX

PRODUSE ALE LIMFOCITELOR ACTIVATE (LIMFOKINE)

Mediatori influențînd macrofagele
Factorul inhibator al migrării (MIF)
Factorul activator al macrofagelor
Factorul chimiotactic pentru macrofage
Mediatori influențînd neutrofilele
Factorii chimiotactici pentru neutrofile (și pentru eozinofile și bazofile)
Factorul inhibitor leucocitar (LIF)
Factorul liberator de histamină
Mediatori influențînd limfocitele
Factori mitogeni
Factorii influențînd producerea de anticorpi
Factorul de transfer
Factori influențînd alte tipuri de celule
Factorii citotoxici — limfotoxina
Factorii citotoxici — limfotoxina
Factorii inhibitori ai creșterii
factorul inhibitor clonal
factorul inhibitor al proliferării
Factorul activator al osteoclaștilor
Interferonul
Factorul tisular
Factorul stimulator de colonii (CSF)
Factorul fixator de imunoglobulină

e) Alți mediatori tisulari (Ryan și Majno). În acest grup Ryan și Majno includ cîțiva produși heterogeni: pirogenii endogeni (interluekina-l), factorii activi în granulocitopoieză și în leucocitoză, substanța P (provocînd creșterea permeabilității vasculare), neurotensina (provoacă vasodilatație), tuftsinul, fragmentele, de colagen, AMP ciclic. Autorii își încheie clasificarea mediatorilor din inflamație, sintetizînd mediatorii endogeni potențial responsabili pentru creșterea permeabilității vasculare (tabelul XX) și mediatorii potențial responsabili pentru chimiotaxia leucocitelor (tabelul XXI).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XX

MEDIATORII ENDOGENI, CARE CONTRIBUIE LA CREȘTEREA PERMEABILITĂȚII VASCULARE

Origine	Mediatori
Plasmă	Kininele (bradikinina, kinina C, leucokinina)
	Anafilatoxinele (C_{3a}, C_{5a})
	Fibrinopeptidele
	Produșii de degradare a fibrinei
Țesuturi	Aminele vasoactive (histamina, serotonina)
	SRS-A (substanța reactionind lent din anafilaxie)
	Prostaglandinele (PgE_1, PgE_2)
	Proteinele cationice lizozomale ale neutrofilului
	Proteinele neutrale SH-dependente
	Factorii derivați din limfocit, dermoreactivi
	Factorul de permeabilitate pentru nodulii limfatici
	Substanta P
	Neurotensina

TABELUL XXI

MEDIATORII ENDOGENI CARE CONTRIBUIE LA CHIMIOTAXIA LEUCOCITELOR

Tipul de leucocit	Factorul chimiotactic
Neutrofile	Produse bacteriene și virale
	Produse ale sistemului complement
	fragmentul C_{5a}
	fragmentul C_{3a}
	complexul $C_{5, 6, 7}$
	Kalicreina
	Activatorul plasminogenului
	Fibrinopeptidele
	Produsele de degradare a fibrinei
	Prostaglandinele
	Factori derivați de la neutrofil
	Leucoagresina
	Factori derivați de la limfocit
	Factorul de transfer
	Fragmentele de colagen
	AMP ciclic
Fagocite mononucleare	Produse bacteriene
	Produse ale sistemului complement
	fragmentul C_{5a}
	fragmentul C_{3a}
	Un factor din serul normal
	Kalicreina
	Activatorul plasminogenului
	Serul tratat cu *M. tuberculosis*
	Proteinele cationice lizozomale de la neutrofil
	Factori derivați de la limfocit
	Factorul de transfer
Eozinofile	Produse bacteriene
	Produse ale sistemului complement
	fragmentul C_{5a}
	fragmentul C_{3a}
	complexul $C_{5, 6, 7}$
	Factorul chimiotactic pentru eozinofile, din anafilaxie
	Histamina
	Factori derivați din limfocit (în prezența complexelor imune)
Bazofile	Fragmentul C_{5a}
	Kalicreina
	Factori derivați de la limfocit
Limfocite	Produse derivate de la limfocite

Scanned with OKEN Scanner

Un alt fel de grupare a mediatorilor din inflamaţie publică Donovan (21). El distinge trei faze în procesul inflamator:

— Faza I, de „activare umorală", începe la cîteva minute după agresiunea agentului etiologic. Ca rezultat al lezării ţesuturilor, unele substanţe sînt eliberate din celule, iar altele — prezente în sînge ca precursori — sînt activate. În principal, acţionează histamina şi bradikinina în fluidele zonei inflamate, de unde denumirea de „factori umorali"; activitatea lor este limitată la momentele iniţiale ale răspunsului inflamator. Autorul subliniază că „umoral" se referă la fluid şi menţionează că factorii umorali se mai indică şi prin denumirea de „autocoizi". El descrie în continuare reglatorii umorali majori: histamina, serotonina, kininogenul, SRS-A (substanţa reacţionînd lent din anafilaxie), pirogenul endogen (interleukina-1), interferonul, prostaglandinele.

— Faza a II-a este caracterizată prin activităţi specifice ale neutrofilelor şi monocitelor. Întreaga serie de reacţii celulare cuprinsă în această fază culminează cu migrarea fagocitelor în zona de inflamaţie. O menţiune aparte este făcută trombocitului, care are rol în dezvoltarea răspunsului inflamator. Asociate de obicei cu sistemul coagulării, trombocitele eliberează amine vasoactive, care influenţează patul vascular local din zona inflamată. Această participare plachetară este declanşată atît de substanţele care apar în exsudatul inflamator, cît şi de cele proprii răspunsului imunologic.

— Faza a III-a cuprinde terminarea răspunsului inflamator şi începutul procesului de vindecare.

În încheiere, Donovan descrie tipurile de exsudate inflamatorii: fibrinos, seros, purulent şi supurativ, hemoragic.

În sfîrşit, Robbins şi colab. (59) consideră „chimici" mediatorii inflamaţiei, le indică originea — plasmă, celule, ţesutul afectat şi îi grupează astfel:

1. Amine vasoactive: histamina, serotonina

2. Proteaze plasmatice

a) sistemul kininelor: bradikinina, kalikreina

b) complementul: C_{3a}, C_{5a}, $C_{5, 6, 7}$

c) sistemul coagulare-fibrinoliză: fibrinopeptide, produşi de degradare a fibrinogenului.

3. *Metaboliţi ai acidului arahidonic*

a) via ciclooxigenaze: endoperoxizi, prostaglandine, tromboxani

b) via lipooxigenaze: leucotriene, acizi hidroperoxi- (HPETE) şi acizi hidroxi-(HETE).

Acidul arahidonic (Dragomirescu, 1987) (22, 23), este, la om, precursorul principal al familiei eicosanoidelor, derivaţi, activi biologic implicaţi în toate procesele celulare din organism (tabelul XXII a şi b).

Este un acid gras esenţial; are 20 de atomi de carbon, polinesaturat (4 legături duble în poziţiile carboni 5, 8, 11, 14); denumirea sistematică — „acid 5, 8, 11, 14 — C eicosatetraenoic". Aparţine familiei linoleice şi, în organism, este biosintetizat din acidul linoleic acid gras polinesaturat esenţial, adus prin alimentaţie, printr-un proces care include elongarea lanţului de carboni şi desaturări. Virtual, totalitatea acidului arahidonic se află sub formă esterificată în fosfolipidele membranelor celulare din toate ţesuturile. El este esterificat aproape exclusiv la poziţia 2-acil şi de aceea este eliberat prin activitatea fosfolipazei A_2, o hidrolază acilfosfatidică. Se pare că activarea

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXII A

UNELE EFECTE BIOLOGICE ALE EICOSANOIDELOR PE CALEA CICLOOXIGENAZEI
(GOERING, 1985)

- vase sanguine — vasodilatație: PG E_2, PG I_2
  — vasoconstricție: TXA_2
- rinichi — filtrat glomerular ↑ — PG E, PG I_2
  ↓ TX A_2
  — secreție de retină ↑PG I_2, PG F_2 alfa
  ↓TX A_2
  — natriureză ↑ PG E_2, PG I_2, PG D_2
  — diureză ↑ PG E_2
- plămîn — constricția arterelor pulmonare: PG E_2, PG F_2 alfa, PG D_2, TX A_2
  — bronhodilatație: PG E_2, PG I_2
  — bronhoconstricție: PG F_2 alfa, PG D_2, TX A_2
- trombocite — agregare ↑ TX A_2
  ↓ PG I_2
- sistem de reproducere — contracție uterină PG E_2, PG E_1
  — contracție tubară PG E_2
- stomac — secreție acidă ↓ PG E_2, PG E_1
  secreție glicoproteine ↑ PG E_2, Endoperoxizi
- intestin — contracția musculaturii longitudinale PG D_2, PG E, PG F_2 alfa, TX A_2
  contracția musculaturii circulare PG F_2 alfa
  relaxarea musculaturii circulare PGE
  secreție de apă și electroliți PGE
- pancreas — secreția sucului pancreatic ↓ PGE_2, PGI_2
  secreție de electroliți ↓ PGE_2, PGI_2
  amilazemie ↓ PG E_2, scade PG I_2
  modularea secreției de insulină: PG E
  secreție de glucagon ↑ PG E, PG D_2
- oase — activitatea osteoclastelor ↑ PG E_2
- suprarenale — secreția de corticoizi ↑ PG E_1, PG E_2
  secreția de aldosteron ↑ PG E, PG E_2
- hipofize: hormon de creștere ↑ PG E_2, PG F_2 alfa,
  prolactina ↑ PGE_2, PG F_2 alfa
- durere — amplificare PG E_2, PG D_2, PG I_2
- febră — liză PG E_2, PG I_2

↑ crește
↓ scade

TABELUL XXII B

EFECTE BIOLOGICE ALE EICOSANOIDELOR PE CALEA LIPOOXIGENAZEI
(GOERING, 1985)

- musculatura netedă — bronhoconstricție: Lt C_4, Lt D_4
  contracția ileonului: LT C_4, LT D_4, LT E_4
- creșterea permeabilității vasculare: LT C_4, LT D_4, LT B_4 (indirect)
- chimiotaxia, chimiocinetica: LT B_4, 5 HETE, 9 HETE, 11 HETE, 12 HETE
- creșterea capacității de aderare a neutrofilelor la endotelii: LT B_4
- stimularea secreției de — lizozim la neutrofile
  — histamină la bazofile
  — insulină din celulele pancreatice LT B_4, 5 HETE, 12 HPETE

Scanned with OKEN Scanner

fosfolipazei A_2 este declanşată de orice perturbare a membranei plasmatice. Odată liber, acidul arahidonic este fie reîncorporat în fosfolipide, fie metabolizat oxidativ de către ciclooxigenază sau de către lipooxigenaze, enzime care inseră direct atomii moleculei de oxigen în molecula de substrat organic.

Ciclooxigenaza este o enzimă larg răspîndită în toate ţesuturile animale, prezentă la toate tipurile de celule (cu excepţia eritrocitelor nenucleate) şi situată în reticulul endoplasmatic. Activitatea ei este declanşată de eliberarea acidului arahidonic, ca urmare a unei lezări sau stimulări tisulare şi decurge secvenţial. Primii derivaţi arahidonici, derivaţi pe calea ciclooxigenazei, sînt endoperoxizii ciclici, nestabili, cu viaţă extrem de scurtă (10—15 secunde). Endoperoxidul ciclic purtînd o grupare hidroperoxi la carbon 15 este numit şi prostaglandina G_2 (Pg G_2). Prin activitatea unei peroxidaze, prostaglandina G_2 se transformă în prostaglandină H_2. Aceşti primi derivaţi,

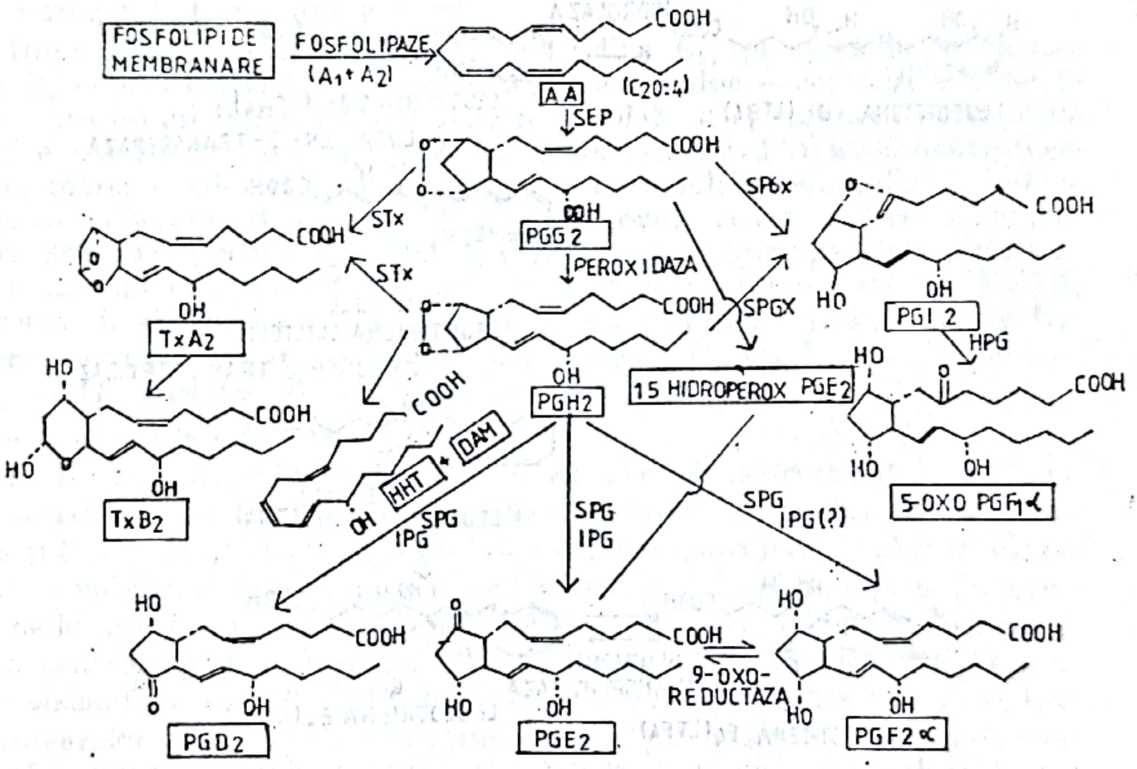


Fig. 9 — Biosinteza prostaglandinelor.

AA = acid arahidonic; *SEP* = sinteza endoperoxidică prostaglandinică = CICLOOXIGENAZA; *SPGX* = sinteza prostaciclinică; *SPG* = sinteza prostaglandinică, *STx* = sinteza tromboxanică, *IPG* = izomeraza prostaglandinică, PGG_2 = endoperoxid prostaglandinic G_2, PGH_2 = endoperoxid prostaglandinic H_2, *PG* = prostaglandine (D_2, E_2, F_{2alfa}); TxA_2 = tromboxan A_2; TxB_2 = tromboxan B_2, *HHT* = acid 12 L hidroxi-5, 6, 10, heptadecatrienoic, *DAM* = dialdehida malonică.

endoperoxizii ciclici — PgG_2 şi Pg H_2 — au fost comparaţi cu o placă turnantă în suita de transformări ce au loc pe calea ciclooxigenazei. Ei pot fi convertiţi în continuare, fie în prostaglandine stabile, fie în tromboxani C Tx sau alţi metaboliţi (fig. 9 şi fig. 10) şi anume, Pg H_2 poate fi metabolizată de:

— „prostaciclin-sintetază", formîndu-se Pg I_2 (prostaciclină)
— „tromboxan-sintetază", rezultînd tromboxanul A_2
— izomeraze sau neenzimatic, generîndu-se prostaglandinele stabile Pg E_2, Pg F_{2alfa}, Pg D_2.

Scanned with OKEN Scanner

Pg H_2 poate fi convertită neenzimatic sau printr-o reacție secundară a tromboxan-sintetazei, în acid 17-C hidroxi (HHT) sau în malondialdehidă (MDA). Conversiunile diferite ale endoperoxizilor ciclici depind de capacitatea țesuturilor de a genera prostaglandine sau tromboxani, adică de a poseda echipamentul enzimatic respectiv.

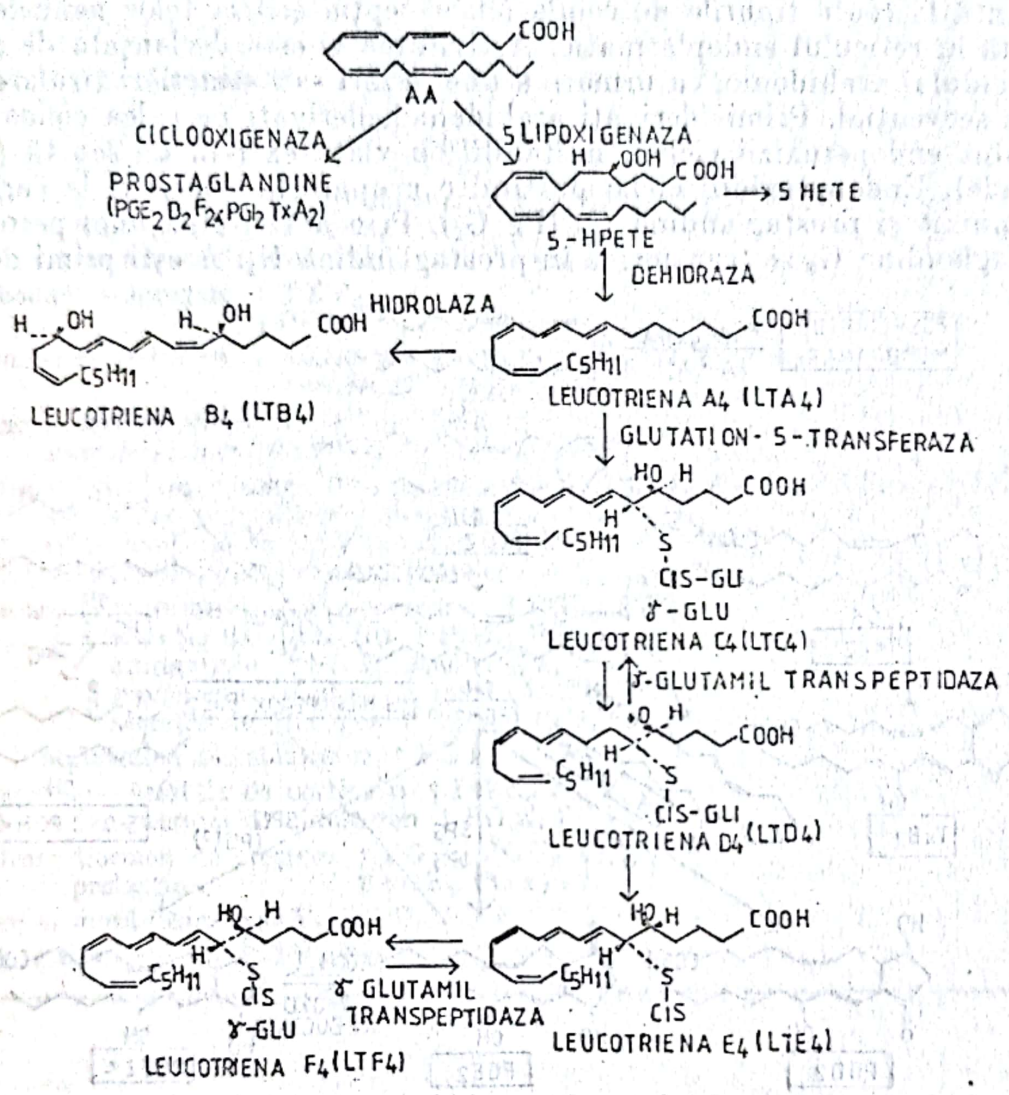


Fig. 10 — Biosinteza leucotrienelor.

5 HETE = Acid-12-L-hidroxi-5,8,10,14 eicosatetraenoic. *12 HPETE* = Acid 12-L-hidroperoxi-5, 8, 10, 14, eicosatetraenoic.

Toate tipurile de leucocite (exceptînd limfocitele) sînt capabile să genereze derivați bioactivi ai acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei. Prostaciclina este formată numai de endoteliile vasculare, iar tromboxanul A_2 predominant în trombocite.

Lipooxigenazele (Dragomirescu, 1987; 22, 23). Acidul arahidonic poate fi oxigenat, la cîteva poziții pe molecula sa, de lipooxigenaze diferite (de exemplu 5-, 12-, 15-lipooxigenaza), cu formare de hidroperoxizi și de acizii hidroxi-corespunzători. În trombocite, acidul arahidonic este transformat de 12-lipooxigenază în acidul 12-hidroxieicosatetraenoic (12-HETE). De interes special este calea 5-lipooxigenazei, care duce la formarea — foarte activelor biologic — leucotriene. Leucotrienele sînt produse de cîteva tipuri de celule;

Scanned with OKEN Scanner

de exemplu neutrofilele, celulele mastocite, macrofagele, keratinocitele și trombocitele posedînd lipooxigenaze, pot genera leucotriene și alți compuși înrudiți. Se pare că activitatea lipooxigenazei este distribuită larg și multe țesuturi sînt capabile să sintetizeze leucotriene.

În leucocitele stimulate, în care acidul arahidonic a fost eliberat prin activarea fosfolipazei A_2, acidul arahidonic este transformat de 5-lipooxigenază în acid 5-hidroxiperoxieicosatetraenoic (5-HPETE). 5-HPETE poate fi convertit în acid 5-hidroxieicosatetraenoic (5-HETE), numit și leucotriena A_4 (Lt A_4), un intermediar nestabil. Lt A_4 poate fi, fie convertită în Lt B_4, fie conjugată cu glutation și devenind Lt C_4. Lt C_4 la rîndul ei, este convertită în Lt D_4 și Lt E_4, prin eliminarea succesivă a 2 aminoacizi din partea glutationică a Lt C_4. Recent s-a descris o clasă nouă de compuși, înrudiți cu leucotrienele, lipoxinele; sînt derivați de la 15 (S) HPETE, au un sistem tetraenic conjugat și trei grupe hidroxil.

După Higgs și colab. (38), prostaglandina E_2, prostaciclina și leucotriena B_4 — prin activitățile biologice pe care le induc — contribuie la desfășurarea procesului inflamator. Verhagen și colab. (80) enumeră activitățile biologice ale leucotrienei B_4: puternic chimioatractivă pentru neutrofilele umane, mărește adezivitatea neutrofilelor la celulele endoteliale, induce agregarea, eliberarea de enzime lizozomale și explozia respiratorie a neutrofilelor. Robbins și colab. (59) sintetizează acțiunile principale ale metaboliților arahidonici în inflamație, astfel: vasoconstricție — Tx A_2, HPETE, endoperoxizi, ciclici, Lt D_4; vasodilatație — Pg I_2, Pg E_1, Pg E_2, Pg D_2; creșterea permeabilității vasculare — leucotrienele C_4, D_4, E_4; chimiotaxie — Lt B_4, HHT, HPETE, HETE, fragmente lipidice.

4. *Constituenți lizozomali.*

5. *Radicali liberi ai oxigenului.* În cursul exploziei respiratorii la fagocite, declanșată de expunerea la chimioatractante, contactul cu complexe imune și fagocitoză, diverși radicali liberi ai oxigenului pot fi eliberați extracelular — radicalul superoxid, radicalul hidroxil, oxigenul singlet (și peroxidul de hidrogen). Acești metaboliți sînt implicați în următoarele activități: lezarea celulelor endoteliale, cu creșterea permeabilității vasculare; generarea neenzimatică de lipide chimiotactice din acidul arahidonic: inactivarea antiproteazelor (de exemplu alfa-1 antitripsina) cu creșterea distrugerii tisulare; efectuarea altor tipuri celulare — fibroblaști, eritrocite, celule de parenchim.

6. *Limfokine* (produse ale limfocitelor activate — tabelul XIX).

7. *Fosfogliceride alchil acetilate* (AGEPC, PAF). Acești agenți constituie o nouă clasă de mediatori; efectele lor biologice erau cunoscute mai demult, fiind atribuite „factorului activator al trombocitelor" (PAF), generat de bazofile sensibilizate cu Ig E, care determină agregarea plachetară și reacția de eliberare a trombocitelor. Astăzi se știe că „factorul activator al trombocitelor" este constituit din fosfogliceride alchil acetilate și că poate fi elaborat de celule diferite — bazofile, neutrofile, monocite. AGEPC în doze mari produce și vasoconstricție; în concentrații extrem de joase, induce vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare, de 100 pînă la 1 000 de ori mai eficient decît histamina.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ABRAMSON S. şi colab. — Res. Clin. Lab., 1981, 11, 1, 91.
2. ADAM A. — Rev. med. Liège, 1982, 24, 852.
3. APĂTEANU V., DRAGOMIRESCU TATIANA, GRIGORIU G. — Granulocitul neutrofil. Actualităţi în diagnostic şi tratament, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.
4. AUFDEMAUR M., BAUR E., FASSBENDER H.G. şi colab. — Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1984, p. 191.
5. Atkins E. — New Engl. J. Med., 1983, 308, 16, 958.
6. BACH M.C. — Ann. Rev. Microbiol., 1982, 36, 271.
7. BARACOS V., RODEMAN H.P., DINARELLO C.A., GOLDBERG A.L. — New Engl. J. Med., 1983, 308, 553.
8. BECKER E.L. şi colab. — Lymphokines, vol. IV, 1981, Acad. Press. Inc., New York, p. 294.
9. BERCEANU ST. (sub redacţia) — Hematologie clinică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
10. BOCKENSTEDT L.K., GOETZL E.J. — J. Clin. Invest., 1980, 65, 1 375.
11. BROZNA J.P. — J. Clin. Invest., 1977, 60, 1 280.
12. CHIATTI ROBERTA, ZAZARO B. — Clin. Ter., 1985, 111, 505.
13. CIOBANU V., BOLOŞIU H.D. — Poliartrita reumatoidă, Ed. Academiei, Bucureşti, 1983, p. 65—66, 74—76.
14. CLARK R.A., KLEBANOFF S.J. — J. Clin. Invest., 1979, 64, 913.
15. COHEN M.C. — Curr. topics pathol., 1979, 68, 303.
16. DAMAS J. — Rev. Med. Liège, 1980, 35, 490.
17. DAMAS J. — Rev. med. Liège, 1985, 24, 836.
18. DAYRENS P. şi colab. — Sem. Hop., 1980, 56, 15—16, 791.
19. DINARELLO C.A — Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 51, 95.
20. DINARELLO C.A. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 1 413.
21. DONOVAN E.W. — Essentials of Pathophysiology, Macmillan Publishing Comp., New York — Toronto — London, 1985.
22. DRAGOMIRESCU TATIANA — Bacteriol., 1987, 3 (a).
23. DRAGOMIRESCU TATIANA — Bacteriol., 1987, 4 (b).
24. FAMAEY J.P. — Essentialia, 1982, 4, 4.
25. FANTINI F. — Clin. Ter., 1984, 666, 355.
26. FANTONE J. — J. Lab. Clin. Med., 1979, 93, 17.
27. O'FLAHERTY J.T., WARD P.A. — Seminars in Hematology, 1979, 16, 163.
28. FORREST A. — Brit. J. Surg., 1983, 70, 3, 133.
29. FRITZ H. şi colab. — Folia histochem. cytobiol., 1986, 2, 99.
30. GALLIN J.I. şi colab. — Advances in Inflammatory Research (sub red. Weissmann G. şi colab.), Raven Press, New York, 1979.
31. GALLIN J.I. — Cell Biology in Inflammation (sub red. Weissmann G.) Elsevier North Holland, Biomedical, Press, Amsterdam, 1980, p. 299.
32. GOERING M. şi colab. — Klin. Wschr., 1985, 63, 293.
33. GOETZL E.J. — Med. Clin. N. Amer., 1981, 4, 809.
34. GOLDSTEIN I.M., WEISSMANN G. — Seminars in Hematology, 1979, 16, 3, 175
35. GOODMAN L., GILLMAN A. (sub red.) — The Pharmacological basis of therapeutics Macmillan Ed. New York — Toronto — London, 1985, p. 604.
36. HELIN H. — Medical Biol., 1986, 64, 167.
37. HERBERMAN R.B. — Adv. Exp. Med. Biol., 1982, 155, 799.
38. HIGGS G.A., MONCADA S., VANE J.R. — Ann. Clin. Res., 1984, 5—6, 287.
39. HIROSE N. şi colab. — Jap. J. Med., 1985, 24, 4, 318.
40. JOHNSTON R.B., LEHMEYER J.E. — Movement, metabolism and bactericidal mechanisms of phagocytes, Piccin Medical Books, 1979, 14.
41. KAWAI C. — Circulation (suppl.), 1986, 74, 4, II A.
42. KLEBANOFF S.J., CLARK R.A. — The neutrophil, North Holland, Amsterdam, 1978.
43. LECOMPTE J. — Rev. med. Liège, 1982, 24, 846.
44. MACLOUT J. şi colab. — Presse med., 1984, 2, 91.
45. MADERAZO E.G. — J. Lab. Clin. Med., 1976, 89, 190.
46. MARKLUND S.L. — Med. Biol., 1984, 2, 130.
47. MARNETT L.J. — Keio J. Med., 1985, 34, 1, 62.

Scanned with OKEN Scanner

48. MEONI S., MONACI R. — Clin. Ter., 1984, 670, 163.
49. MESROBEANU I., BERCEANU ST. (sub. red.) — Immunobiologie, imunochimie, imunopatologie, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1975.
50. MEVLON K.L. — Amer. J. Med., 1981, 71, 100.
51. MORARU I. — Imunologie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984, 136.
52. MOVAT H.Z. — Inflammatory reaction, Elsevier Science Publishers V.V. Biomedical division, Amsterdam, 1985.
53. MOVAT H.Z. şi colab. — Folia histochemica et cytobiologica, 1986, 2, p. 75.
54. NIHEI N. şi colab. — Jap. J. Med., 1985, 24, 4, 334.
55. OLINESCU A. — Bacteriologie medicală (sub red. Bîlbîie V., Poszgi N.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.
56. INGE OLSSON şi colab. — Folia histochemica et cytobiologica, 1986, 2, 89.
57. PAWLOWSKI T. şi colab. — Behring Inst. Mitt., 1986, 80, 11.
58. PĂUŞESCU E., CHIRVASE RODICA, NECHIFOR M. — Prostaglandinele în patologie şi terapeutică. Ed. Medicală, Bucureşti, 1982, 11—20, 20—40, 231—241.
59. ROBBINS S.L., COTRAN R.S., KUMAR V. — Pathologic Bassis of Disease, IIIa ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia — London — Toronto — Mexico-City — Rio de Janeiro — Sydney — Tokyo, 1984, p. 40.
60. ROTHBERGER H. şi colab. — J. Clin. Invest., 1978, 62, 649.
61. ROTHBERGER H. şi colab. — Blood, 1983, 61, 712.
62. RYAN G.B., MAJNO G. — Amer. J. Pathol., 1977, 85, 1, 185.
63. SALMON J. — Rev. Med. Liège, 1985, 24, 835.
64. SARAGEA M. (sub red.) — Fiziopatologie, vol. II, Ed. Acad., R.S.R., Bucureşti, 1983, p. 211.
65. SCHIFFERLI J.A. şi colab. — New Engl. J. Med., 1986, 315, 8, 488.
66. SCHIFFERLI J.A. — Med. Hyg., 1986, 44, 504.
67. SCHIFFMAN E., GALLIN J.I. — Current topics in cell regulation, 1979, 15, 203.
68. SCHWICK H.G.,BRÄUER H. — Excerpta immunologica, 1980 Behringwerke, Med. Information, Frankfurt/M.
69. SCHWICK H.G., HAUPT H. — Behring Inst. Mitt, 1986, 80, 1.
70. SENDA N. şi colab. — Meth. Achiev. Pathol., 1979, 9, 169.
71. SNYDERMAN R. — Med. Clin. N. Amer., 1986, 70, 2, 217.
72. STITES D.P., STOBO J.D., FUDENBERG H.R., WELLS J.V. — Basic & clinical immunology, 4th Ed., LMP, Los Altos, California, 94 022, 1982.
73. STJERNSCHANTZ J. — Med. Biol., 1984, 82, 215.
74. TAKEUCHI A., PERSELLIN R.H. — Aler. J. Phys., 1979, 236, 22, 16.
75. TEODORESCU EXARCU I. (sub. red.) — Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii, vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984, p. 441.
76. TRAVIS J. — Folia histochemica et cytobiologica, 1986, 2, 117.
77. TASAO B.P. şi colab. — J. Exp. Med., 1984, 159, 1 042.
78. VANE J.R., FERREIRA S.H. — Inflammation, Springer Verlag, Berlin, 1978.
79. VARGAFTIG B.B. — Arch. Franc. Pediatr., 1982, 39, 545.
80. VERHAGEN J., BRUYNZEEL P.L.B. — Allergol. Immunopath., 1985, 13, 6, 531.
81. WARD P.A. — Amer. J. Pathol., 1977, 88, 701.
82. WARD P.A. — The granulocytyes function and clinical utilisation, Alan R. Liss Inc., New York, 1977, 77.
83. WEISSMANN G. — Mediators of inflammation, Plenum Press, New York, 1974.
84. WILLARD D. şi colab. — Presse méd., 1985, 31, 1 643.
85. WILLOUGHBY D.A. şi colab. — Europ. J. Rheum. Inflam., 1982, 5, 4, 360.
86. WOOD D.D. şi colab. — Arthritis Rheum., 1983, 26, 975.
87. ZIGMOND S.H. — J. Cell Biol., 1978, 77, 269.
88. * * * — Special Symp. on Mechanisms in Rheumatic Inflammation, Europ. J. Rheum. Inflam., 1982, 5, 4, 333.
89. * * * — Adv. Infl. Res. vol. 5, Raven Press, New York, 1982.
90. * * * — L'inflammation, Moniteur, 1984, 1 621, 3 163.

Scanned with OKEN Scanner

probleme de pneumoftiziologie

Scanned with OKEN Scanner

Concepția actuală asupra programelor naționale de luptă antituberculoasă

(Programul pe termen lung de prevenire și combatere a tuberculozei în R.S.R.)

C. ANASTASATU

1. Introducere

1. 1. Din datele endemiei tuberculoase (tbc) pe plan mondial și la noi în țară, rezultă clar amploarea problemei tuberculozei pe glob și necesitatea unei lupte sistematic organizate împotriva acestei boli. Recent, OMS a atenționat toate țările din lume, asupra faptului că tuberculoza rămîne în continuare una din cele mai importante probleme de sănătate publică (mai ales în țările în curs de dezvoltare) și că eforturile de prevenire și rezolvare a ei trebuie intensificate.

Bilanțul făcut în 1982, cu ocazia Centenarului descoperirii bacilului Koch (BK), a arătat că endemia tbc în lume se menține la un nivel peste așteptări de ridicat și cu o prognoză îngrijorătoare pînă în anul 2 000. Se estimează că există la ora actuală în jur de 20 milioane cazuri de tuberculoză activă (din care 8—10 milioane cu BK+ la microscopie), mai multe decît oricînd în anii anteriori. Incidența anuală este apreciată la 5 milioane de cazuri, din care 95% în țările în curs de dezvoltare, țări cu o pondere de 76% în populația mondială. Dintre acestea, numai 30% sînt depistate și tratate în mod eficace. Pînă în anul 2000 nu se întrevede nici o perspectivă de îmbunătățire (K. Styblo, A. Rouillon, 1981).

În aceste condiții, OMS și Uniunea Internațională Contra Tuberculozei (UICT) au readus în discuție concepția actuală asupra programelor naționale de prevenire și combatere a tuberculozei, lansînd și lozinca destul de optimistă: „Să învingem tuberculoza — acum și pentru totdeauna". Conferința mondială de tuberculoză de la Buenos Aires (Decembrie 1982) a marcat un moment de relansare, cu toată vigoarea, a programelor intensive de luptă anti-tbc pe plan mondial. A XXXVI-a Adunare generală a OMS, care a avut loc în mai 1983, a fost consacrată și ea în mod special combaterii tuberculozei, precizîndu-se încă o dată — prin glasul Directorului general al OMS, H. Mahler — sarcinile prioritare în acest domeniu.

Un nou accent s-a pus pe întreaga problemă a combaterii tuberculozei la a XXVI Conferință mondială a UICT de la Singapore (noiembrie 1986).

Desfășurarea luptei antituberculoase, respectiv aplicarea măsurilor de profilaxie și combatere a tuberculozei în diverse țări, se face astăzi tot mai mult în baza unor „programe naționale", asemănătoare în esență, dar diferite

Scanned with OKEN Scanner

în detaliu, în funcţie atît de concepţia şi sistemul de profilaxie, cît şi de condiţiile economico-sociale din fiecare ţară.

În linii mari se pot distinge două sau chiar trei categorii sau tipuri de programe naţionale: (1) pentru ţările dezvoltate sau cu prevalenţă joasă a tuberculozei, (2) pentru ţările în curs de dezvoltare sau cu prevalenţă ridicată (3), programe adaptate la situaţii intermediare, pentru ţările cu dezvoltare medie şi prevalenţă moderată.

După *definiţia* dată de Comitetul de experţi OMS în al 9-lea Raport din 1974: „Programul naţional antitbc" este „o activitate metodică, prevăzută în cadrul programului general de acţiune sanitară a unei ţări şi vizînd să reducă progresiv importanţa problemei tuberculozei în colectivitate". După o altă definiţie, dată în ţările în curs de dezvoltare (S. Sangare, Mali), programul antitbc este „ansamblul de sarcini de execuţie (şi de structuri puse în mişcare pentru a le executa) în scopul de a reduce şi, în final, de a elimina tuberculoza din sînul unei colectivităţi".

Cu alte cuvinte, programele naţionale antituberculoase reflectă concepţia, respectiv strategia şi tactica actuală a combaterii tuberculozei (acţiunile prioritare), adaptate la specificul fiecărei ţări (sau regiuni), văzute, ca un *sistem*, care are drept scop reducerea şi lichidarea, într-un timp cît mai scurt, a tuberculozei şi a consecinţelor ei.

Au fost propuse, pe plan internaţional, şi „programe tip", aplicabile în toate ţările sau în orice caz în majoritatea ţărilor din lume. Asemenea programe nu se bucură de prea mare popularitate şi, pînă la urmă, nici nu sînt realiste, în sensul că nu ţin seama de diferenţele existente între ţări, atît sub aspectul endemiei tbc, cît şi al concepţiei şi posibilităţilor de luptă antituberculoasă. Chiar în cazul cînd s-ar pleca de la un program antituberculos tip (sau model), rămîn necesare adaptări concrete ale acestuia la specificul fiecărei ţări (regiuni), ceea ce duce în fond tot la elaborarea unor „programe naţionale", mai mult sau mai puţin proprii ţărilor respective.

1.2. Concepţia sau „strategia şi tactica" luptei antituberculoase schiţate de R. Koch imediat după descoperirea bacilului ce-i poartă numele (în 1882—1883) şi care se axau pe distrugerea micobacteriilor tbc au rămas în esenţă valabile şi astăzi. Metodica aplicării acestei concepţii a evoluat în schimb considerabil de la R. Koch încoace, mergînd în pas cu noile achiziţii ale ftiziologiei. Ea a beneficiat mai întîi de metoda sau arma clasică a vaccinării BCG, introdusă şi extinsă între cele două războaie mondiale (din 1925), ca şi de metodele de izolare, dezinfecţie şi sterilizare clasice; ulterior — de redutabila armă modernă a chimioterapiei antituberculoase, pusă la punct în ultimele decenii.

De la aplicarea mai mult sau mai puţin sistematică a unor măsuri de eficacitate limitată din „era preantibiotică" s-a ajuns în prezent la *programe* de măsuri complexe, de eficacitate foarte ridicată, care în unele ţări fac deja posibilă, într-un termen rezonabil, o lichidare completă a tuberculozei ca boală şi problemă socială. Numai comparînd situaţia actuală cu cea din trecut putem să ne dăm seama de saltul uriaş pe care îl reprezintă metodologia modernă de prevenire şi combatere a tuberculozei, îndeosebi chimioterapia.

Scanned with OKEN Scanner

Această nouă metodologie a beneficiat și de o serie de concepte noi în organizarea sanitară, în general, introduse și în ftiziologie, cum sînt: supravegherea epidemiologică sau urmărirea dinamică a endemiei tuberculoase (eventual „registru național" computerizat), cu delimitarea categoriilor cu risc crescut de infecție și îmbolnăvire; elaborarea unor prognoze și a unor direcții de program pe durată mai lungă; „concepția sistemică" a luptei antitbc ca subsistem, integrat în ansamblul ocrotirii sănătății; aplicarea, la nivelul luptei antitbc, a principiilor generale de apărare a sănătății, cum sînt: asigurarea unei asistențe integrale, cît mai accesibile bolnavilor; ridicarea continuă a tehnicității și a calității asistenței; întărirea orientării profilactico-antiepidemice; studiul și rezolvarea aspectelor social-economice ale fenomenului tuberculos; concepția integrării principalelor acțiuni antituberculoase în rețeaua de bază (în special în mediul rural); asigurarea — în cadrul integrării — a unei colaborări eficiente cu celelalte specialități (materno-infantilă, radiologie, epidemiologie etc.) sau chiar cu formațiuni obștești nemedicale, în cadrul asistenței primare *(primary health care);* introducerea metodelor de *management* (conducere științifică) și de evaluare tehnică, operațională, financiară și epidemiologică a măsurilor (și programelor) de luptă antituberculoasă etc.

Cunoașterea și adaptarea acestor concepții, principii și metode — pe care nu le putem aborda decît în parte aici — la profilul luptei antituberculoase au făcut posibilă o conturare tot mai clară a concepției și a orientării actuale a acesteia în cadrul unor „programe naționale", conforme cu condițiile specifice din fiecare țară sau categorie de țări (inclusiv din țară noastră).

Vom vedea, însă, că cu toate aceste programe de concepție și organizare, programele naționale nu au fost aplicate peste tot, iar acolo unde au fost aplicate s-au soldat, mai ales în țările în curs de dezvoltare, cu rezultate foarte modeste. Din acest motiv, ca și din cauza crizei economico-politice generale din ultima perioadă, s-a ajuns la o stare de *criză* și în combaterea tuberculozei, criză care s-a reflectat și în lucrările ultimei conferințe mondiale de tuberculoză de la Singapore (noiembrie 1986) și care impune o nouă reconsiderare și un nou impuls în perfectarea și aplicarea practică a programelor naționale antituberculoase.

2. Concepția actuală a programului național antitbc

2.1. *Premise.* După recomandările OMS, formulate deja în al 8-lea Raport (1966), reformulate în al 9-lea Raport al Comisiei de experți (1974) și reconfirmate în raportul grupului reunit de studiu UICT/OMS din septembrie, 1981, un program național de luptă antituberculoasă trebuie să răspundă la 4 exigențe sau premise fundamentale:

2.1.1. Să se poată aplica pe întreg teritoriul țării (nu numai în mediul urban sau numai în anumite „teritorii pilot"), adică să se bazeze pe metode care pot să fie extinse la întreaga populație a țării (deziderat inclus și în lozinca „Sănătatea pentru toți pînă în anul 2000".

2.1.2. Să aibă un caracter permanent (nu sub formă de „campanii plasture" sau *patch campaign* pe timp limitat), pînă la lichidarea practică a bolii.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.3. Să răspundă cerinţelor populaţiei, adică să fie „în armonie cu atitudinile şi comportamentul colectivităţii", să aibă acceptabilitatea şi accesibilitatea necesară (să nu fie în opoziţie cu opinia colectivităţii).

2.1.4. Să fie integrat în structura sanitară a statului, în cadrul programului sanitar naţional şi în limita resurselor financiare disponibile (program realist).

2.2. În acelaşi timp în programele de luptă antituberculoasă, — ca şi în cele de sănătate în general, — se cere să fie aplicate *principiile de optimizare a raportului cost-beneficiu* (eficienţă) din economie, bazate pe raţionalizarea gestiunii, prognoza epidemiologică, analiza sistemelor, cercetarea operaţională etc., adaptate la specificul prevenirii şi combaterii tuberculozei.

Eficienţa măsurilor (prognozelor) antitbc, adică a investigaţiei de eforturi materiale şi spirituale în implementarea acestora, trebuie evaluată, după OMS, în „ani de bună sănătate" şi de capacitate de muncă (cîştigaţi pentru economie) ai celor care, graţie acestor măsuri, scapă de tuberculoză — fie că se vindecă, fie că nu fac boala, deşi erau în pericol de a o face.

2.3. Desfăşurarea programului (pe termen lung) trebuie asigurată printr-o *conducere unitară* la nivelul Ministerului Sănătăţii şi al Institutelor sau asociaţiilor centrale (naţionale) de tuberculoză, acţionînd operativ la cele 3 nivele organizatorice principale:

2.3.1. *Central*, adică la nivelul organelor care efectuează politica, planificarea, programarea, coordonarea, formarea de cadre, conducerea şi evaluarea programului.

2.3.2. *Intermediar* sau regional (în cazul nostru judeţean), în cadrul instituţiilor care asigură supravegherea şi evaluarea serviciilor periferice, dirijarea bolnavilor, monitorizarea chimioterapiei şi a celorlalte măsuri antituberculoase etc.

2.3.3. *Periferic* sau local, acolo unde se realizează distribuirea efectivă a prestaţiilor sau aplicarea măsurilor concrete antitbc, integrate în reţeaua sanitară de bază, la nivelul unităţilor care acordă asistenţă directă populaţiei, pînă la sistemul de asistenţă primară *(primary health care)*.

Îndrumarea şi controlul permanent al acţiunilor din teren prin echipe de specialişti (aşa cum se practică de mai mulţi ani la noi în Institutul de Ftiziologie) sînt considerate şi de experţii OMS şi UICT ca absolut necesare pentru asigurarea unei astfel de conduceri unitare, acestor echipe revenindu-le în plus şi sarcini de asistenţă tehnică şi de instruire pe loc a cadrelor locale.

2.4. *Scopul* programelor de luptă antituberculoasă este — în formularea cea mai succintă — reducerea „problemei tuberculozei". „Problema tuberculozei" este definită de Comisia de experţi OMS ca „suma totală a suferinţelor individuale, cauzate de boală şi de costul social al acesteia" sau ca „suma tuturor suferinţelor fizice, a depresiunii morale, a mizeriei şi a pierderilor economice, prezente şi viitoare, aduse de existenţa bacililor tuberculozei în sînul populaţiei". Scopul luptei este deci lichidarea tuturor acestor suferinţe şi pierderi economice.

Pînă la urmă, după H.T. Waaler „problema tuberculozei" poate fi cuantificată şi într-o singură cifră prin „suma cumulată a anilor-persoană de boală activă infecţioasă tbc, care afectează o comunitate". Cifra poate să fie de ordinul zecilor şi sutelor de mii de ani. Ea poate să fie tradusă şi în termeni monetari, exprimînd pierderile economice determinate de boală.

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea problemei tuberculozei, reprezentată grafic, ar consta în creşterea (maximizarea) unghiului (Δ_p) dintre prevalenţa tuberculozei existentă într-un anumit moment (P_t) şi prevalenţa, care exprimă reducerea problemei (P) faţă de punctul de plecare (P_o) (fig. 1):

$$\Delta_p = \int_0^{\infty} P_t \, dt - \int_0^{\infty} P_t \, \partial t.$$

Se înţelege că cu cît unghiul Δp este mai mare, cu atît şi scăderea problemei tuberculozei este mai importantă.

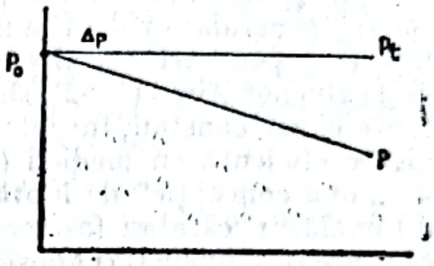


Fig. 1 — Reprezentarea grafică a reducerii problemei tuberculozei (după H. Waller).

În raportul Directorului general al OMS din septembrie 1982 sînt delimitate două obiective: (1) în termeni *sociali* — reducerea suferinţei umane prin scăderea morbidităţii şi mortalităţii tbc şi (2) în termeni *epidemiologici* — reducerea progresivă a tuberculozei în colectivitate, prin întreruperea lanţului de transmitere a infecţiei (şi bolii).

În prezent, numai puţine ţări sînt în situaţia de a-şi propune ca scop „eradicarea tuberculozei" şi acestea nu o fac decît cu multă prudenţă.

Ceea ce este important de reţinut şi este subliniat şi în Raportul grupului reunit de studiu UICT/OMS (1982), ca şi în documentele celei de a XXXVI-a Adunări generale OMS din mai 1983, este că lupta contra tuberculozei prezintă la ora actuală o netă prioritate *(high priority)* faţă de alte probleme de sănătate şi aceasta nu numai pentru ţările în curs de dezvoltare, care reprezintă majoritatea ţărilor din lume, ci şi pentru unele ţări mai avansate sub raportul combaterii acestei boli.

3. Critica „programelor" antituberculoase „clasice"

3.1. După părerea experţilor OMS, majoritatea programelor naţionale antituberculoase „clasice", inclusiv sau mai ales cele din ţările avansate, — unde în mod prematur (şi periculos) tuberculoza a fost considerată ca lichidată sau în curs de lichidare (eradicare) —, nu răspundeau la data acestor critici (1971) şi în mare parte nu răspund nici în prezent (1988) nevoilor şi posibilităţilor existente în cele mai multe ţări din lume; ele nu realizau şi nu realizează în măsură suficientă scopul menţionat. În cele mai multe ţări resursele alocate pentru tuberculoză sînt insuficiente sau nu sînt judicios utilizate şi ca atare nu asigură un raport optim cost-beneficiu. Nu se face o ierarhizare a priorităţilor în aplicarea diverselor măsuri antituberculoase, ci acestea sînt puse pe plan de egalitate sau, în unele cazuri, pe plan invers (întîmplător) de atenţie. Există încă numeroase defecţiuni în planificarea, coordonarea, aplicarea şi evaluarea acţiunilor antituberculoase la scară naţională etc.

Scanned with OKEN Scanner

Din aceste motive, s-a apreciat că între mijloacele tehnice de luptă antitbc de mare eficacitate, pe care le posedă în prezent, și aplicarea (valorificarea) lor efectivă în teren s-a creat „o veritabilă prăpastie", puține țări din lume beneficiind realmente, la întreaga lor capacitate, de posibilitățile de luptă existente în acest moment. S-a vorbit chiar de un „scandal mondial" al tuberculozei, declanșat de această discrepanță între posibilități și realități (Annik Rouillon, 1981).

Cauzele, care explică persistența de mai mulți ani a acestei stări de „criză" generală, evident și în țările dezvoltate sau mai ales în țările dezvoltate (europene ori din alte continente), subliniate și la Conferința mondială de la Buenos Aires (1982), sînt multiple. După experții OMS, cele mai importante cauze constau, începînd din 1960, în dificultatea de a asigura o comunicare eficientă cu medicii (din țările nesocialiste) și o „reconvertire" a lor la „noua concepție" de luptă antituberculoasă, deosebită radical de cea tradițională, în care au fost crescuți; în dificultatea de a convinge autoritățile sanitare (din unele țări apusene) asupra necesității de a respecta în programele antituberculoase principiile gestiunii (economice); în dificultăți de motivație sau de formare a opiniei publice, obișnuită și ea cu o anumită mentalitate, astăzi depășită ș.a.

Ca deficiențe importante rezultate din aceste dificultăți, experții OMS arată — de exemplu — că *paturile actuale de tuberculoză* sînt excedentare, nerațional și neeconomic utilizate în aproape toate țările dezvoltate din lume, în unele țări ele consumînd 60—80% din bugetul afectat tuberculozei. După statistica OMS din perioada 1970—1975 (valabilă în linii mari și în prezent), existau în lume un număr de 609 571 paturi pentru tuberculoză (3,1‰ locuitori), din care 486 936 (7,2‰ locuitori) în țările europene, mare parte din ele neutilizate sau devenite inutile, dar grevînd în continuare bugetul antituberculos (tratamentul în spital al unui bolnav de tbc pe un an revenind la suma de 325 dolari, față de 40 dolari, cît costă același tratament, cu aceleași rezultate, făcut ambulator (Alex. Bula, 1977).

Depistările radiofotografice (RF) sînt considerate de OMS ca foarte costisitoare și „nerentabile", în sensul că ele nu duc decît în mică măsură la descoperirea „cazurilor problemă" de tuberculoză (cu spută pozitivă). Metodele menite să înlocuiască RF, cum sînt examinările bacteriologice ale simptomaticilor respiratorii, se desfășoară cu dificultate, ceea ce a dus pretutindeni la depistarea tardivă, în forme avansate, a bolii.

În ce privește *terapia* antituberculoasă, se apreciază că foarte mulți bolnavi sînt tratați încă în mod inutil, fără să existe o confirmare bacteriologică a bolii, iar bolnavii confirmați sînt tratați adeseori neștiințific sau ineficient, cu regimuri prea lungi, sau prea slabe, sau incorect aplicate. Bolnavii cu „leziuni minime" și baciloscopie negativă grevează, după opinia experților OMS, capacitatea de rezolvare integrală a cazurilor active, cu baciloscopie pozitivă. În plus, în timp ce teritoriile rurale au mai multă nevoie de măsuri antituberculoase decît cele urbane, acoperirea reală în cele mai multe țări este inversă, adică mai mare în urban decît în rural.

În sfîrșit, tot ca o deficiență se relevă și faptul că rețeaua generală nu este suficient antrenată (în sensul integrării) în combaterea tuberculozei, ceea ce duce, pe de o parte, la supraîncărcarea „rețelei de specialitate", pe de altă parte la creșterea costului social al luptei antituberculoase. Acolo unde a fost aplicată, integrarea prezintă încă numeroase defecțiuni. Nu se folosesc în măsură cuvenită nici posibilitățile pe care le oferă sistemul asistenței primare *(primary health care)*

3.2. Remedierea acestor deficiențe, care — cum am spus — se referă nu numai la țările în curs de dezvoltare, ci în mare măsură la țările avansate sub raport tehnico-economic, se realizează cu foarte multă lentoare. Ea ar impune — după opinia experților OMS — o adevărată „revoluție" în concepția și programul tradițional de luptă antituberculoasă, revoluție care nu peste tot a fost înțeleasă și de aceea întîrzie să se producă.

Scanned with OKEN Scanner

În unele țări — ca în SUA — s-a pus chiar problema dacă nu trebuie descoperite noi tehnologii de prevenire și combatere a bolii (un nou vaccin, noi chimioterapice etc.) pentru a o scoate din „punctul mort" în care stagnează în ultima perioadă (Mason, 1986).

În această lumină și ținînd seama și de tendințele de diminuare sau de reprofilare a specialiștilor înspre pneumologie (foarte marcate pe plan mondial), s-a impus — înainte de toate — ca lupta antitbc să fie orientată spre rețeaua sanitară generală (în sensul integrării în această rețea), înainte de a dispare „specia ftiziolog", care se ocupă de ea în prezent, și de a ne afla în situația că nu are cine să preia această sarcină (Hitze, 1972), ceea ce s-a și întîmplat în numeroase țări europene. În aceste condiții, integrarea problemei în rețeaua sanitară generală devine singura soluție.

Nu dorim să comentăm mai mult această problemă, care în țara noastră este mai puțin actuală decît în alte țări, dar cred că trebuie să reținem ideile de bază pe care ea le scoate în relief: *primo* — că orientarea prematură și exclusivistă a ftiziologilor înspre pneumologie poate să ducă la crearea unor goluri în combaterea tuberculozei (și că acest lucru nu este de loc de dorit); *secundo* — că tuberculoza nu va putea să fie rezolvată în lume numai de specialiștii ftiziologi (aflați oricum pe cale de diminuare sau reprofilare) și că ea trebuie să devină tot mai mult (pe plan mondial) o preocupare a întregii rețele sanitare și chiar a comunității, în sens larg, din fiecare țară.

4. Elaborarea programelor antituberculoase

4.1. *Etapele.* Elaborarea concretă a unui program național de luptă antituberculoasă (sau de prevenire și combatere a tuberculozei) la nivelul unei țări, ca de altfel a oricărui program de sănătate, trece — după metodologia OMS — prin *trei etape* importante:

1) analiza sau diagnosticul situației existente;

2) determinarea sau alegerea măsurilor aplicabile în teren și

3) pregătirea planului propriu-zis de măsuri *(planning — programming)* (Hitze, 1974).

4.1.1. *Analiza situației existente* la nivelul unei țări (sau regiuni) implică o cunoaștere temeinică a situației epidemiologice (mortalitatea, morbiditatea tbc etc.); a stării demografice (structura populației pe sexe, pe vîrste etc.); a condițiilor economico-sociale și culturale, administrativ-politice; de asemenea, o cunoaștere a posibilităților bugetare, economice și a sumelor alocate sănătății și tuberculozei, în detaliu.

O asemenea „analiză situațională" se bazează, cu alte cuvinte, pe un complex de date epidemiologice, sociologice, demografice, operaționale, administrative, bugetare (economice) etc., care au contingență cu problema tuberculozei, date culese din toate sursele posibile, inclusiv prin anchete special efectuate în acest scop. În condiții moderne, este de dorit ca aceste date să fie *cuantificabile* pentru a putea să fie introduse, eventual, în modele matematice computerizate (Waaler, 1974).

Pe baza analizei situaționale, inclusiv a datelor de prognoză, se evaluează posibilități, se definesc în acord cu ele obiectivele principale ale pro-

Scanned with OKEN Scanner

gramului pe un an sau pe o durată mai lungă (de obicei pe cinci ani sau fără termen) și se dimensionează și planul concret de măsuri.

4.1.2. *Alcătuirea planului de măsuri* sau a tacticii și strategiei (alegerea și folosirea măsurilor de luptă), în vederea atingerii obiectivelor propuse, presupune experimentarea și punerea la punct, în prealabil, a unor metode eficace standardizate, larg accesibile chiar unui personal sanitar nespecializat și cu atît mai mult medicilor de medicină generală, prin aceasta ușurîndu-se aplicarea lor în mod integrat și suplinindu-se carența inevitabilă de specialiști (din diverse țări). În alegerea acestor metode, pe bază de cercetări operaționale, se au în vedere toți parametrii amintiți (eficacitate, largă aplicabilitate, caracter permanent, integrabilitate, accesibilitate etc.). Se ține seama de asemenea de întreaga experiență existentă în lume, inclusiv de rezultatele experimentelor controlate și ale studiilor pilot în condiții de teren (cu caracter operațional), efectuate în acest scop în condițiile specifice ale fiecărei țări.

„Ordinea de bătaie" sau înscrierea în plan a acestor măsuri se face după anumite criterii de *prioritate*, prevăzîndu-se în general o linie prioritară de măsuri indispensabile, de mare eficiență, cum sînt depistarea bacteriologică, chimioterapia, și o a 2-a linie de măsuri ajutătoare, în funcție de condiții și posibilități. Adaptarea tuturor acestor măsuri la specificul fiecărei țări (sau al unor teritorii mai limitate) este o sarcină de la sine înțeleasă.

4.1.2.1. O opțiune științifică asupra celor mai bune metode, sau a „alternativei" (variantei) celei mai indicate de „program", se poate face în prezent (și mai mult în viitor) și cu ajutorul metodelor de optimizare sau a cercetărilor operaționale computerizate. Se folosesc, în acest scop, diverse tipuri de modele matematice: *de prognoză* a endemiei pe o anumită perioadă *(planning horison)*; de *optimizare*, sau de alegere a formulei optime de luptă antituberculoasă (sub aspect cost-beneficiu); *de alocare* a resurselor sau de desemnare a priorităților în limita anumitor constrîngeri; *modele operaționale* pentru prognoza acoperirii programelor etc. În calcul *(in-put* și *out-put)* se au în vedere diverse posibilități și variante, în diverse ipoteze de lucru. Elaborarea unor asemenea modele necesită o pregătire specială și — evident — utilizarea calculatoarelor electronice. Introducerea lor efectivă în practică este încă la început, dar ea este menită să aducă, pe lîngă o orientare mai justă în alegerea metodelor, și o importantă economisire de forțe.

4.1.3. *Pregătirea aplicării planului* de acțiuni (sau măsuri) stabilit — ca a 3-a etapă a elaborării programului — presupune o serie de măsuri organizatorice de punere în cunoștință și în mișcare („pe poziții de luptă") și de instruire a tuturor factorilor chemați să conlucreze la această aplicare sau implementare a programului.

Etapa pregătirii presupune și o planificare în detaliu a desfășurării acțiunilor concrete prevăzute în program, planificare bazată pe „analiza situațională" menționată la început sau pe cunoașterea cît mai exactă a condițiilor și posibilităților de cadre și mijloace materiale din teren, pe prioritățile stabilite. Între acestea, intră și acțiunile de structurare, amplasare și normare a unităților de luptă, de formare a personalului medical și sanitar ajutător (eventual și a unor cadre nesanitare), de organizare a laboratoarelor (de bacteriologie), de organizare a administrării tratamentelor strict supravegheate (TSS), a aprovizionării cu vaccin BCG, seringi, medicamente etc., de înzestrare cu aparatura de investigație necesară, ș.a.m.d.

Toate aceste măsuri concrete fac posibilă „punerea pe orbită" și implementarea propriu zisă a programului, respectiv aplicarea în practică a acțiunilor preconizate, după metodologia proprie a fiecăreia.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.3.1. În metodologia OMS se prevede, într-o primă etapă, și organizarea eventuală a unor *teritorii sau zone pilot*, în care să se facă testarea (verificarea) programului național preconizat (a măsurilor prevăzute în program), precum și testarea *(run test)* metodelor sau tehnicilor noi care se introduc ulterior, pe parcursul desfășurării programului. Teritorii pilot de diverse tipuri au existat în numeroase țări, de exemplu: raionul Kolin din Praga, teritoriul Tumkur din India ș.a. Se pot cita teritoriile pilot din URSS (Homenko, 1982). Astfel de „zone pilot", cu caracter permanent sau de durată mai lungă, au existat și există, cum vom vedea, și la noi.

În prezent, se folosesc ca teritorii pilot județe (departamente) sau zone diferite, în funcție de problema studiată și, în general, pentru o singură problemă. Această formulă s-a dovedit mai avantajoasă decît cea a unui teritoriu pilot unic pentru toate problemele, în care se pot produce supraîncărcări care îngreunează urmărirea acestora.

Ea a fost folosită și la noi pentru experimentarea tratamentelor cu rifampicină și etambutol (RMP + EMB) la bolnavii cronici (județul Ilfov — București), a chimioterapiei inițiale intermitente cu izoniazidă (INH) + RMP 3 + 6 (mai multe județe), a noilor regimuri de scurtă durată (10 județe din țară); a vaccinării BCG (Ialomița, Drajna etc.) ș.a.

4.2. Comisia de experți OMS (al 9-lea raport, 1974) a recomandat pentru țările în curs de dezvoltare un *model unic* de program național antituberculos, considerat a fi aplicabil, în liniile lui mari, în aproape toate țările din lume. El se bazează în principal pe: 1) *depistarea* tuberculozei prin examenul bacteriologic al cazurilor simptomatice *(symptom cases)*, care se prezintă spontan sau care sînt determinate să se prezinte la medic prin mijloace de educație sanitară; 2) *tratamentul* ambulator cu droguri antituberculoase al cazurilor cu baciloscopie pozitivă la examen direct, eventual și la culturi și 3) *vaccinarea BCG* la nou-născuți, cu revaccinări nediscriminative la intrarea și la ieșirea din școală (în funcție de riscul de infecție și îmbolnăvire din teritoriu).

În raportul citat al grupului reunit de studiu UICT/OMS din septembrie 1981 se recapitulează cîteva elemente cheie, care trebuie avute în vedere în elaborarea și implementarea programelor și anume:

— un puternic sprijin tehnic și supraviziune din partea organelor conducătoare;
— întărirea *integrării* înțeleasă organic ca o sarcină implicită, nu suplimentară;
— unificarea responsabilității diverselor unități care se ocupă de tuberculoză;
— implementarea adecvată a programelor (chiar numai cu forțele existente);
— acoperirea financiară a acțiunilor;
— aprovizionarea curentă cu medicamente, vaccin BCG, tuberculină etc;
— asigurarea unei rețele eficiente de microscopie;
— formarea cadrelor prin cursuri sau la locul de muncă;
— constituirea unor echipe de îndrumare și control *(managerial teams)*;
— limitarea transferurilor și mișcării de cadre;
— evaluarea acțiunilor, privită ca un proces continuu;
— antrenarea comunității în toate acțiunile;
— desfășurarea unor cercetări aplicative pe toate aceste aspecte;
— atenție particularităților de program specifice fiecărei țări în parte.

Aceste idei — principii generale — au fost relansate și în cadrul celei de a XXV-a conferințe mondiale a UICT de la Buenos Aires; de asemenea, în cadrul celei de a XXXVI Adunări generale a OMS din mai 1983 și al Conferinței mondiale de la Singapore (1986).

4.3. În esență, amploarea programelor naționale de combatere a tuberculozei din fiecare țară depinde de tehnicitatea și mijloacele existente, ca și de posibilitățile materiale investite, în general, în ocrotirea sănătății. În această privință, datele Băncii Mondiale din 1982 dezvăluie o situație destul de dramatică pentru majoritatea populației de pe glob. Din ele rezultă că în timp ce în țările industrializate, înstărite, cu venit pe locuitor de 10 320 —10 630 dolari, se cheltuiesc pentru sănătate 200—235 dolari pe locuitor anual, în țările relativ dezvoltate, cu venit scăzut, de 260 dolari pe locuitor,

Scanned with OKEN Scanner

și care reprezintă mai mult de 50% din populația globului, nu se pot cheltui pentru sănătate decît 1 dolar pe locuitor, pe an. Se înțelege că și pentru programele naționale de tuberculoză disproporția este la fel de catastrofală (Chaulet, 1982).

5. Programe în țările dezvoltate cu prevalență tuberculoasă scăzută

5.1. *Principii. Obiective.* În țările dezvoltate tehnico-economic și sub aspectul ocrotirii sănătății, în care intră țările europene, America de Nord și o parte din țările din alte continente și care sînt în același timp și țări cu prevalență tuberculoasă mai scăzută, există la ora actuală situații diferite din punctul de vedere al programelor antituberculoase. De exemplu: o anchetă relativ recentă, făcută în cadrul Regiunii Europene a UICT, arată că există țări care desfășoară o luptă antitbc bazată pe „programe naționale" încă dinainte de 1970 (de exemplu: RDG, RPU, Italia, Olanda, Norvegia, Suedia, URSS); alte țări au introdus asemenea programe după 1970 (de exemplu: Belgia, Bulgaria, Cehoslovacia, RFG, Franța, Portugalia, România, Elveția); dar sînt și țări care nu au programe naționale formale, în sensul preconizat de OMS (de exemplu: Austria, Danemarca, Anglia, Finlanda).

„Programele naționale" sau „tradiționale" de combatere a tuberculozei, ținute la zi cu achizițiile terapeutico-profilactice moderne, se bazează în aceste țări pe aplicarea concomitentă a unui complex de măsuri menite să suprime procesul epidemiologic tuberculos în fiecare din verigile sale principale (sursele de infecție, transmisiunea, terenul receptiv). Criticile OMS menționate mai înainte nu se refereau la obiectivele urmărite, ci la supradimensionarea și nerentabilitatea metodologiei aplicate în realizarea acestor obiective.

Acțiunile principale din cadrul programelor naționale de luptă antituberculoasă și care se regăsesc sub diverse forme și intensități în toate țările care dispun de mijloace, inclusiv în țările socialiste, sînt următoarele:

5.1.1. Lichidarea sau neutralizarea surselor relativ recente și cronice de infecție tuberculoasă aflate în evidență (prevalență), prin chimioterapie de masă și alte mijloace de luptă în focar (sau antiepidemice). În numeroase țări cu prevalență scăzută, acest obiectiv a fost în mare parte atins și tuberculozele de infecție și suprainfecție exogene au scăzut considerabil. La o rată anuală de infecție sub 0,1% se apreciază că repercusiunile acesteia asupra morbidității tuberculoase sînt practic neglijabile, pe prim plan rămînînd tuberculozele de reactivare endogenă (Steinbrück P., 1978).

5.1.2. Lichidarea posibilităților de transmitere a infecției (eventual cu BK rezistenți), prin izolarea, eventual chirurgicalizarea, focarelor cronice, care nu pot să fie neutralizate prin chimioterapie (din ce în ce mai reduse), ca și prin măsurile de profilaxie individuală și colectivă împotriva infecției; problema cronicilor prezintă încă aspecte spinoase în unele țări.

5.1.3. Depistarea și tratarea (negativarea) precoce cu chimioterapice antituberculoase a tuturor noilor îmbolnăviri (incidență), pentru a preveni transformarea lor în surse cronice de infecție, obiectiv apreciat în țările cu

Scanned with OKEN Scanner

revalență joasă ca primordial, dar care în ultima vreme prezintă (cum vom edea și la noi) serioase dificultăți.

5.1.4. Prevenirea transformării infecțiilor tuberculoase — în situația în care ele au încă o incidență semnificativă — în îmbolnăviri, atît prin protecția infectaților cu risc crescut de îmbolnăvire (cu ajutorul chimioprofilaxiei), cît și a neinfectaților aflați în iminență de a se infecta și îmbolnăvi (cu ajutorul vaccinării BCG).

5.1.5. Acțiuni mai greu de realizat, datorită și unor condiții obiective, cum sînt: împiedicarea contaminărilor la contacți în perioada dinainte de depistarea cazurilor noi de tuberculoză — care de foarte multe ori este o depistare tardivă — și prevenirea îmbolnăvirilor prin reactivări endogene tardive la alergicii moderați, care nu constituie o „grupă cu risc crescut de îmbolnăvire", dar care, prin numărul lor mare, reprezintă un larg rezervor de virus și dau cel puțin jumătate din cuantumul noilor îmbolnăviri. Acestea reprezintă un punct nodal (unii l-au numit „nodul gordian") al problemei lichidării (și cu atît mai mult al eradicării) tuberculozei, pentru care metodele actuale de profilaxie sînt deficitare și asupra căruia vom mai reveni.

5.1.6. O problemă specială a țărilor dezvoltate o constituie, la ora actuală, combaterea tuberculozei la populațiile imigrate, al căror risc de îmbolnăvire tuberculoasă este de 10—30 ori mai mare decît al populației băștinașe și care sînt mai greu de cuprins în aplicarea sistematică a măsurilor de program.

5.2. *Depistarea cazurilor noi de tuberculoză*

5.2.1. În majoritatea țărilor europene depistarea cazurilor noi de tuberculoză se face prin *metoda RF* (cuplată cu examene bacteriologice), mai puțin după sistemul depistărilor integrale și mai mult pe grupe cu risc crescut de îmbolnăvire, dar, în ambele cazuri, cu o acoperire și cu rezultate apreciate de cei mai mulți ca nesatisfăcătoare. În unele țări (Portugalia, Anglia) metoda RF a fost complet abandonată; în cele mai multe se aplică numai parțial. Ea nu mai duce la depistarea „cazurilor problemă" sub aspect epidemiologic (adică BK+ la microscopie) decît într-o proporție minimală (0,4‰ cazuri noi din care numai 10% BK+ M). Din acest motiv s-a renunțat sau se va renunța complet la depistarea RF *integrală* a populației. Sînt însă și țări care folosesc în continuare și cu rezultate bune această metodă (RDG, URSS), inclusiv în depistări integrale.

Se estimează că, în general, se face un supradiagnostic, numai 30—50% din cazurile depistate RF fiind realmente surse de infecție, cu BK pozitiv în spută (Chaulet, 1982).

Se folosesc de asemenea *testările tuberculinice* (la copii), cu randament relativ redus, anchetele epidemiologice, examenul complex (clinic, radiologic și bacteriologic) al simptomaticilor (cu tuse și expectorație de mai mult de 21 zile). Testarea tuberculinică se face cu 2—10 U. PPD, interpretîndu-se ca pozitive, în unele țări, reacțiile de 4 mm, în altele de 6 mm, în altele, în fine, de 10 mm (ancheta UICT, Regiunea Europa).

Pentru depistarea bacteriologică se recomandă laboratoare puternice centrale de bacteriologie, cu responsabilitate pe plan național, și o rețea de laboratoare polivalente *(multipurpose laboratories)* cu dezvoltare corespunzătoare posibilităților fiecărei țări (raport UICT/OMS, 1981). Culturile, în

Scanned with OKEN Scanner

general pe medii solide (Löwenstein-Jensen), au un aport indiscutabil. Persistă o cotă importantă de depistări tardive (unele chiar *post mortem* și nu neglijabile), pentru care nu s-a găsit o soluție eficace. Populația este insuficient motivată pentru a se prezenta la medic de la primele simptome. Examinarea periodică a contacților este deficitară sau — în unele țări — nu se face deloc.

5.3. *Chimioterapia* cazurilor recente și a cronicilor (neutralizarea focarelor), considerată ca măsură primordială „de vîrf" *(the spearhead of eradication*, Horne, 1983), se face în faza inițială, de atac (3—6 luni), în staționare (spitale, sanatorii), folosindu-se o gamă largă de preparate, îndeosebi INH, RMP, streptomicină (SM), pirazinamidă (PZM) și EMB în regimuri duble și triple (sau cvadruple), continue sau intermitente, foarte variate, pe bază de antibiogramă etc. În tot mai multe țări se tinde la aplicarea pe scară națională a unor regimuri standardizate, strict supravegheate și, în măsură diferită, integrate în rețeaua generală (în faza lor ambulatorie). Acest deziderat este însă și el departe de a fi realizat, în cele mai multe țări dominînd o anumită stare de „anarhie" sub acest aspect (proporția mare de *defaulter*-i, cărora li se pierde urma; aprovizionare discontinuă cu medicamente; dozări incorecte; întreruperi din cauza transferului sau a intoleranței ș.a.), inclusiv în Franța (Chretien, 1985) sau în alte țări din apus.

Sînt în curs de studiu sau de aplicare și regimuri moderne de scurtă durată (6 luni), dar nu s-a trecut încă, decît în puține locuri, la introducerea lor de rutină. Asemenea regimuri au fost recomandate pentru toate țările și de grupul reunit de studiu UICT/OMS (Geneva 1981) și mai recent (octombrie 1984) în concluziile seminarului de chimioterapie de la București (sub egida Biroului regional OMS pentru Europa). O hotărîre clară nu s-a luat încă nici la nivelul OMS, nici de către UICT (Conferința de la Buenos Aires). Problema s-a discutat în sens pozitiv la Conferința Mondială de la Singapore 1986). În general, se tinde spre extinderea tratamentelor ambulatorii.

5.4. *Vaccinarea BCG* și *chimioprofilaxia* cu INH în scopul prevenirii îmbolnăvirilor la neinfectați, respectiv la infectați, sînt de asemenea variat utilizate: în unele țări, prima mai mult decît a doua (de exemplu, Suedia); în altele — a doua mai mult decît prima (de exemplu, SUA) sau ambele metode în paralel sau în combinație (sub forma de imunochimioprofilaxie). Metodologia de detaliu este foarte variată.

În Europa, de exemplu, sînt țări în care vaccinarea BCG a fost restrînsă la vîrsta școlară (Danemarca, Anglia, Norvegia, Suedia) sau este în curs de a fi abandonată (RFG, Belgia, Portugalia). În Olanda, ea nu a constituit niciodată o metodă de masă. În Italia se vaccinează numai anumite grupe, cu risc crescut. Vaccinarea noilor născuți se face numai în 11 țări. Revaccinări se fac o dată (Franța, RDG), de două ori (URSS), de trei ori (Bulgaria, România), de 4 ori (Cehoslovacia) și de 5 ori (Ungaria) (ancheta UICT).

Valoarea acestora scade în condițiile scăderii pronunțate a riscului de infecție din teritoriu. Se consideră că în țările cu prevalență joasă, cu un risc de infecție care scade la 0,02% sau 0,01%, vaccinarea BCG încetează de a mai fi indicată, beneficiul ei fiind extrem de redus și mai mic decît riscul complicațiilor (Waaler — Annik Rouillon, 1970). Pentru majoritatea țărilor dezvoltate, în ciuda rezultatelor dubioase ale experimentului de la Chingleput

Scanned with OKEN Scanner

(Hitze, 1982), vaccinarea BCG constituie o metodă valoroasă de profilaxie a tuberculozei, în special la copilul mic. Ea este recomandată în continuare și de experții OMS și de UICT. Impactul ei se exercită asupra indivizilor vaccinați ca atare, mai puțin asupra anturajului, respectiv asupra prevenirii unor infecții și îmbolnăviri la contacți (cazurile prevenite de îmbolnăvire fiind în general cazuri BK-) (Styblo, 1984).

Se fac cercetări pentru un vaccin mai puternic, bazat pe capacitatea de a stimula distrucția (*Kieling*-ul) bacilară pe care o au unii antigeni micobacterieni selecționați asupra celulelor T-clonale (Rook, 1983).

Chimioprofilaxia rămîne indicată pentru scăderea morbidității în categoriile de populație cu risc crescut de îmbolnăvire, dar în general nu este aplicată cu prea mult entuziasm (Horne, 1984). Se preconizează limitarea indicațiilor la cazurile imunodepresate (Chapman, 1985). După Styblo (1979) chimioprofilaxia nu scurtează intervalul de reactivare a leziunilor ftiziogene (în cazurile care merg totuși la ftizie).

Sînt și voci, care pun la îndoială oportunitatea, în continuare, atît a vaccinării BCG, cît și a chimioprofilaxiei (Giobbi, 1984).

5.5. *În țările dezvoltate cu structură capitalistă* și cu organizare antituberculoasă tradițională, aplicarea măsurilor de luptă s-a bazat — și se bazează încă — pe o abordare mai mult *verticală* a problemelor, adică axată pe specialiștii ftiziologi sau pneumoftiziologi și pe unitățile clinice și ambulatorii de profil, cu „colaborarea sporadică" a altor specialiști sau a rețelei de bază. În multe țări ea a trecut, ca o preocupare secundară, în grija pneumologilor.

Concepția *integrării* combaterii tuberculozei în rețeaua sanitară generală se află de mai mulți ani în fază de discuții și o integrare efectivă nu este realizată, în numeroase țări, nici pe plan central, nici pe plan regional (intermediar) și local (periferic).

Majoritatea acțiunilor profilactice antitbc au fost preluate, în grade diferite, de stat sau de asociațiile antituberculoase particulare sau semiparticulare, dar interferența practicii medicale private este foarte marcată. În aceste condiții, standardizarea și supravegherea metodelor de profilaxie sînt foarte greu de realizat (Perdrizet, 1982). Criticile (menționate mai înainte), formulate de experții OMS la adresa programelor naționale, vizează în cea mai mare parte această categorie de țări.

5.6. În *țările socialiste* și, în mai mică măsură, și în alte țări europene sau din alte continente, s-a trecut mai demult la o „medicină comunitară", care are în vedere, în primul rînd, apărarea sănătății colectivității; ca atare, și abordarea combaterii tuberculozei se face de pe această nouă poziție (fiind o abordare *orizontală*), bazată pe rețeaua sanitară generală de stat.

Lupta antituberculoasă constă în reglementarea și aplicarea obligatorie a întregului complex de măsuri antituberculoase amintite, în strînsă corelație unele cu altele, cu ponderea principală pe depistare și chimioterapie și pe vaccinarea BCG.

Concepția antiepidemică și sistemul *integrării* luptei antituberculoase în rețeaua de bază sînt pe cale de a se extinde, în grade și la nivele diferite, în tot mai multe țări din acest grup.

Scanned with OKEN Scanner

La nivel *central*, sa realizat demult o concepţie şi o conducere unitară a programului naţional antitbc, integrat în programul naţional sanitar. La nivel *intermediar*, ponderea principală a acţiunilor antitbc revine încă fostei „reţele" de unităţi de specialitate (dispensarul sau cabinetul tbc, spitale, sanatorii etc.) şi specialiştilor ftiziologi, dar pe o bază largă de colaborare cu alte specialităţi şi cu reţeaua generală sanitară, sau integrate, în diverse moduri, în aceasta din urmă. La nivel *local* (mai ales în mediul rural), aproape toate acţiunile antitbc sînt în grad avansat integrate în reţeaua generală sanitară, în atribuţiile medicului generalist şi ale echipei sale de cadre auxiliare, sub îndrumarea dispensarului (cabinetului) tbc teritorial (integrat la rîndul său în policlinica teritorială).

Metodele moderne de *management* şi de gestiune îşi găsesc în aceste ţări, şi ele, un interes şi o aplicare tot mai largă (Zierski, 1974).

Totuşi, ancheta UICT, Regiunea Europa, arată că numai în 8 ţări (inclusiv România) există „unităţi de supraveghere epidemiologică" organizate, la nivel naţional, în rest urmărirea şi evaluarea indicatorilor epidemiologici făcîndu-se defectuos. Ţările, în care se fac evaluări cost-beneficiu (eficienţă) ale tuberculozei, se numără pe degete.

În ţările în care tuberculoza a atins indicatori epidemiologici mai scăzuţi (RDG) există deja temerea că scăderea, din acest motiv, a atenţiei factorilor responsabili ar putea să ducă la stagnarea şi chiar la unele reexacerbări ale bolii. În asemenea situaţii, Steinbrück consideră că orientarea epidemiologică după indicatorul de „incidenţă a infecţiei" (cum propune UICT, grupul TSRU) este mai puţin relevantă decît cea după incidenţa cazurilor noi de îmbolnăvire, în majoritate endogene (Steinbrück, 1978).

6. Programe antitbc în ţările în curs de dezvoltare cu prevalenţă tuberculoasă ridicată

6.1. *Programe integrate.* La polul opus, în ţările în curs de dezvoltare, care includ aproape 2/3 din populaţia mondială, s-a cristalizat o strategie şi ca atare şi un tip de programe de luptă antituberculoasă specifice, simplificate şi integrate, impus de condiţiile materiale existente (locale), o concepţie şi un program îndeaproape calcate (după 1960) pe recomandările OMS şi care au stat de fapt la baza acestor recomandări.

Obiectivele programelor sînt în linii mari cele arătate anterior. Pentru realizarea lor se prevede aplicarea, cu prioritate sau în exclusivitate, a acelor măsuri, care corespund, din punct de vedere economic şi organizatoric, nivelului endemiei tuberculoase şi situaţiei generale economico-sociale din ţările respective, în care mai mult de 80% din populaţie este populaţie rurală, cu condiţii de viaţă foarte modeste. În consecinţă, întreaga luptă antituberculoasă, centrată pe depistarea şi tratamentul bolnavilor şi pe protecţia sănătoşilor cu risc crescut de infecţie şi îmbolnăvire, este integrată *(ab ovo)* în reţeaua sanitară generală, efectuîndu-se în paralel cu alte acţiuni medicosanitare prin echipele „centrelor de sănătate", de diverse tipuri (în care există de obicei şi un ftiziolog sau pneumolog), cu cadre medii formate în acest scop.

În aceste ţări, s-a preconizat şi s-a trecut chiar la aplicarea sistemului de asistenţă primară *(primary health care)*, care implică efectuarea sarcinilor antituberculoase de către persoane fără formaţie medicosanitară (din organizaţii de masă sau asociaţii benevole), recrutate şi instruite *ad hoc* în problemele tuberculozei. Solicitările de sănătate ale populaţiei sînt atît de mari, încît ele nu ar putea fi acoperite numai cu personal medicosanitar; de aceea, s-a recurs în mod spontan, apoi organizat, la această formulă.

Scanned with OKEN Scanner

Tuberculoza este numai una dintre problemele grave de sănătate, care trebuie atacate concomitent şi, în cele mai multe cazuri, cu aceleaşi forţe (cum sînt paludismul, oncocercoza, bilharţioza, lepra, rujeola, parazitozele intestinale, gastroenteritele ş.a.).

Acoperirea populaţiei cu servicii antituberculoase variază între 10 şi 100%, fiind net mai bună în mediul urban, faţă de cel rural.

Pentru conducerea acţiunilor, în cele mai multe ţări, există direcţii sau servicii naţionale de luptă antitbc şi direcţii regionale sau provinciale, integrate în direcţiile generale de sănătate publică. Conducătorii acestor direcţii (unde există) sînt responsabili naţionali, respectiv regionali, ai programelor de sănătate în general, inclusiv ai programelor antituberculoase. Ei au în grijă şi instruirea sau reciclarea personalului. Sînt prevăzute şi acţiunile de evaluare a programului.

Asigurarea „sănătăţii pentru toţi pînă în anul 2000" nu ar fi posibilă fără aplicarea sistemului *primary health care*, atît pentru tuberculoză, cît şi pentru celelalte boli cu largă răspîndire. Aceste linii au fost susţinute şi în Raportul grupului reunit de studiu UICT/OMS din septembrie 1981 (WHO, Geneva, 1982) şi reconfirmată de a XXVI-a Adunare generală OMS (iunie, 1983).

6.1.1. În ţările de care discutăm, *depistarea* radiofotografică este considerată ca o metodă inadecvată, pentru motivul că necesită aparatură costisitoare, greu de procurat şi de întreţinut, personal specializat greu de format, drumuri practicabile greu de construit etc. În afară de acestea, numeroase teritorii în care abia se poate face faţă cazurilor cunoscute, bacilifere, sau care se prezintă spontan (în baza simptomelor) pentru tratament, se consideră că ar fi şi nerațional să mai umbli să descoperi în mod activ un surplus de cazuri cu leziuni dubioase, nebacilifere, care — cum susţin experţii OMS-ului — nici nu interesează din punct de vedere epidemiologic şi de care nu ai posibilitatea să te ocupi decît cu riscul de a neglija cazurile prioritare, BK-pozitive.

6.1.2. Cunoaşterea sau depistarea cazurilor de tuberculoză se face, în aceste condiţii, prin *prezentarea lor spontană* la centrul de sănătate, în baza acuzelor subiective *(symptom cases)* şi prin confirmare bacteriologică (microscopie); mai rar prin depistări bacteriologice organizate (recoltarea sputelor şi trimiterea lor la un laborator central), acolo unde acest lucru este posibil.

Depistarea bacteriologică bazată, în general, pe microscopia directă, adeseori pe un singur examen microscopic, este preferată celei RF şi pentru că este mai accesibilă economic, dar şi pentru că descoperă cazurile, care interesează cel mai mult sub aspect epidemiologic imediat, adică *sursele* eliminatoare de bacili şi susceptibile de asanare prin chimioterapie. Cum se ştie, în acest sistem se consideră „cazuri de tuberculoză" (de interes terapeutic şi epidemiologic) numai bolnavii pozitivi la microscopie (mai rar cei pozitivi la culturi). Depistarea bacteriologică a acestora se face încă, în multe ţări, în mod defectuos şi incomplet.

Se apreciază, de exemplu, că în Africa metoda nu duce în prezent la depistarea cazurilor BK+M decît într-o proporţie de 30%; idem, în Pacificul de vest; în Tanzania, survin anual 17 000 noi îmbolnăviri, din care numai 40% (7 000 cazuri) sînt diagnosticate; cele nediagnosticate decedează 50% în decurs de 2 ani, infectînd în acest interval aproximativ 200 000 contacţi; confirmarea bacteriologică a cazurilor luate în evidenţă şi tratament variază între 17 şi 96%. În unele cazuri (în ţările estmediteraneene), ea se face de servicii specializate, nu în cadrul integrării (Mahler, 1982).

6.1.3. *Tratamentul* bolnavilor se bazează pe aplicarea în masă, şi aproape exclusiv în mod *ambulator* de la început, a unor regimuri chimioterapice simple, standardizate, pe bază de INH şi SM asociate cu THZ (Thiacetazon) (în ţările anglofone) sau ETM (sau PAS) (în ţările francofone), gratuite, cu o durată de 12—18, chiar 24 de luni, fără determinarea prealabilă a rezistenţei germenilor prin antibiogramă (ABG), pe baza examenului direct al sputei,

Scanned with OKEN Scanner

fără alte examinări radiologice, funcționale etc. În ultima vreme, s-a adoptat formula tratamentelor predominant intermitente (2/7), mai puțin costisitoare și mai ușor de aplicat și de controlat, mai ales la bolnavii care locuiesc mai departe de centrele de administrare a drogurilor.

Se preconizează și unele regimuri moderne cu RMP și EMB 1/7 (experimentate în Zair, de Verbist), dar, din motive economice, ele nu au fost introduse încă în rutină decît în puține locuri.

Aplicarea tratamentelor implică o organizare specială și se realizează în parte strict supravegheat prin dispensarele generale și antituberculoase (acolo unde există) în mediul urban și prin dispensarele polivalente (în comune) sau prin echipele sanitare itinerante (în satele mai îndepărtate). Majoritatea cazurilor rămîn totuși la *autoadministrarea* drogurilor, ceea ce face ca acoperirea tratamentelor să fie cu totul nesatisfăcătoare.

În multe țări, nici 50% din bolnavii depistați nu beneficiază de o chimioterapie corectă și eficace; negativările variază între 30—95%.

Aplicarea total ambulatorie în formule de scurtă durată (6—8 luni) ar permite extinderea în suprafață a chimioterapiei la un cost sensibil mai scăzut decît cel din staționare. S-a calculat (W. Fox, 1964) că în aceste țări construirea unui staționar de tuberculoză, cu 10—25 paturi, ar costa tot atît de mult ca și a unui dispensar, care poate să trateze ambulator 100—150 de bolnavi noi de tuberculoză și că cu prețul cu care s-ar trata un bolnav în staționar se pot trata 15—20 bolnavi ambulatori. În asemenea condiții se înțelege de la sine orientarea spre tratament ambulator și integrare totală a tratamentelor.

Randamentul actual al chimioterapiei este sub cel din țările avansate (negativări după 1—2 ani — 40—55%). Regimurile de scurtă durată ar putea aduce o ameliorare, dar ele comportă droguri mai scumpe, inaccesibile. Se preconizează totuși introducerea lor (grupul reunit de studiu UICT/OMS, Geneva, 1981).

La Conferința Mondială de la Buenos Aires (1982), ca și la cea de la Singapore (1986) au fost relatate experimente clinice și în faza pilot cu rezultate foarte favorabile, de exemplu în Algeria (Chaulet, 1985) ș.a.

6.1.4. *Vaccinarea BCG* mai recent introdusă (în țările în curs de dezvoltare) se face în sistem integrat, cu vaccin liofilizat și în mod *nediscriminativ*, adică fără testări prealabile tuberculinice, ceea ce aduce o simplificare organizatorică (și economică) apreciabilă.

Acoperirea vîrstelor indicate (la naștere și la preșcolari) este foarte defectuoasă, în multe țări sub 20% (la școlari 50—90%). Se consideră vaccinabilă toată populația pînă la vîrsta la care infecția spontană atinge 25—50% (adică pînă la 20—22 de ani).

În cele mai multe cazuri, vaccinarea BCG se asociază — tot din considerente organizatorice — și cu alte vaccinări (antivariolice, antirujeolice, antidifterice etc.). — efectuate de aceeași echipă.

Oportunitatea vaccinărilor BCG se află în prezent, în general, sub semn de întrebare, experimentele existente nefiind suficient de convingătoare. Experimentul special inițiat de OMS în ultimul deceniu (1970—1979) în India (la Chingleput) nu a dus nici el la rezultate concludente, riscul de îmbolnăvire apărînd egal la vaccinați și la nevaccinați. Pe plan mondial, vaccinarea BCG este recomandată în continuare, rezultatele experimentului de la Chingleput nefiind extrapolabile la alte țări.

6.1.5. *Chimioprofilaxia* cu INH are relativ puțin credit, considerîndu-se că tratarea sistematică a 100 sănătoși în scopul de a preveni eventual o îmbolnăvire este o acțiune slab eficientă, în condiții în care nici pentru bolnavii patenți cavitari și baciliferi nu există întotdeauna suficiente chimioterapice,

Scanned with OKEN Scanner

iar populația este insuficient motivată. Încercările de „chimioprofilaxie integrală", nediscriminativă (de exemplu, experimentul din Tunis) s-au lovit de refuzul net al populației și au eșuat. Metoda se preconizează mai mult ca măsură de urgență la copiii mici, contacți, încă nevaccinați.

6.2. În ultimii ani s-a propus să se experimenteze în unele țări în curs de dezvoltare și un așa zis *basic programme*, care include un gen de program nici minimal, nici maximal, nici pentru țările sărace, nici pentru cele bogate, ci aplicabil în orice țară, „la un cost de 10 cenți *per capita*" (Holm, 1980). Se apreciază că actualele programe din țările dezvoltate sînt de 10 ori mai puțin eficace și de 100 de ori mai scumpe decît aceste „programe bazale" (Mahler, 1970), ceea ce desigur ar necesita o reverificare, dar constituie un punct de meditație pentru toate țările. Un asemenea „program de bază" include, în esență, doar depistarea bacteriologică (prin microscopie directă) a cazurilor și tratarea lor ambulatorie descentralizată, cu regimuri de chimioterapie clasice, standardizate, integrate și gratuite. Se consideră că în acest mod s-ar putea concepe planuri „revoluționare", capabile să ducă la lichidarea tuberculozei în teritoriile respective în decurs de 10 ani (Holm). Ideea a fost și este seducătoare, dar ea nu a fost încă verificată în practică.

S-au propus de asemenea programe unice pentru combaterea tuberculozei și a leprei (în Tanzania, Volta Superioară ș.a.) cu avantaje economice și operaționale (Blanc, 1982).

6.3. O experiență interesantă s-a făcut la eschimoșii din Groenlanda, Canada și Alaska, unde, în 1950, riscul de infecție ajunsese la 25%, iar mortalitatea tbc la 1%. Grație programului intens de depistare și chimioterapie, aplicat în mod sistematic, nivelul endemiei a scăzut considerabil. Scăderea a fost aceeași în Groenlanda și Canada, unde s-au aplicat și vaccinări BCG, ca și în Alaska, unde nu s-au aplicat vaccinări, ci chimioprofilaxie. Metoda de bază a fost, în toate cazurile, chimioterapia.

6.4. Este de asemenea interesantă și instructivă optica în care a fost conceput programul de luptă antitbc pentru întreaga Indie la „Institutul sociologic național de tuberculoză" de la Bangalore (Banerji, 1965), optică apreciată ca adecvată pentru toate țările în curs de dezvoltare și poate nu numai pentru ele. Considerîndu-se tuberculoza ca o suferință a populației, manifestată prin boală, incapacitate de muncă, pierderi economice și decese premature, s-a apreciat că lupta împotriva ei trebuie integrată, alături de lupta împotriva altor suferințe ale populației, *nu* într-un plan sanitar, ci *în planul național de dezvoltare socială și economică a țării*. Spre deosebire de abordarea obișnuită a problemei, lupta antituberculoasă nu mai este privită ca vizînd doar obiectivul limitat al lichidării tuberculozei, ci ca unul din mijloacele de rezolvare a unor probleme sociale și economice dificile, și de mai largă anvergură, legate de existența tuberculozei și rezolvabile numai prin lichidarea acesteia. Prioritatea alocării fondurilor pentru lupta antituberculoasă este dictată deci, în primul rînd, de ponderea contribuției acestei lupte la rezolvarea unor suferințe social — economice, generale ale populației și numai în mod indirect (implicit) a suferințelor fizice, umane, determinate de boală. În acest fel atît autoritățile, cît și populația sînt mai larg și mai convingător cointeresate și antrenate în programul concret antituberculos.

6.5. După cum rezultă dintr-o analiză recentă (OMS), în numeroase țări în curs de dezvoltare programele naționale integrate nu s-au soldat cu succesul scontat. Cauzele ar fi: inerția cadrelor sanitare (care vorbesc despre integrare „ca despre starea vremii" și care nu întreprind nimic practic activ); acceptarea limitată a „filosofiei" integrării, cu extinderea ei insuficientă la periferie; pregătirea inadecvată a introducerii noului sistem; dezinteresul rețelei generale pentru problema tuberculozei, pe care o consideră ca o problemă „în plus" *(extrawork)*, nu inclusivă; imposibilitatea deplasărilor de control din cauza crizei petrolului; defecțiuni în înțelegerea și aplicarea conceptului de *primary health care*, planificare inadecvată la nivel central (Nag-

Scanned with OKEN Scanner

paul, 1981). În țările latino-americane s-a semnalat și lipsa de fonduri din cauza neacordării unei priorități politice programului de integrare a luptei antitbc; conceperea integrării ca un act administrativ, fără a aprofunda schimbarea de conținut pe care ea o implică (Cavalié, 1981).

6.6. Rezultatele pozitive obținute, totuși, în multe țări în curs de dezvoltare prin aplicarea unor programe naționle simplificate (bazale, integrate) au stat — cum spuneam — în mare măsură la baza concepției actuale a OMS, care preconizează introducerea acelorași programe și în țările din Europa și din alte continente. Se susține că, în loc ca resursele să fie fărîmițate într-un complex de măsuri de valoare inegală (unele costisitoare și nerentabile), este mai rațional ca ele să fie centrate pe una sau două măsuri de luptă, care reprezintă „forța de șoc" cea mai puternică și mai eficace (depistarea bacteriologică și chimioterapia, eventual vaccinarea BCG), lăsîndu-se pe al doilea plan măsurile mai costisitoare și cu rezultate nesigure (RF, chimioprofilaxie ș.a.) sau renunțîndu-se complet la ele.

7. Programe antituberculoase în țările cu dezvoltare medie

7.1. În afară de țările avansate și cele în curs de dezvoltare, există numeroase țări cu situații intermediare atît în ce privește dezvoltarea tehnică, cît și nivelul endemiei tuberculoase. În aceste țări se aplică o metodologie mixtă de luptă antituberculoasă, cu elemente din ambele categorii, de țări dezvoltate și în curs de dezvoltare.

Un exemplu în această privință îl constituie chiar programul antituberculos din țara noastră, care, așa cum se știe, pășește în acest cincinal în categoria țărilor cu dezvoltare medie, deși sub aspect tehnico-organizatoric, ca țară socialistă, sîntem de mai multă vreme mai apropiați de țările dezvoltate, decît de cele în curs de dezvoltare.

Prezentarea în linii mari a programului antituberculos din țara noastră ne scutește de a insista mai mult asupra țărilor din această categorie.

8. Concepția și programul național de luptă antituberculoasă în țara noastră

8.1. În țara noastră, deși nu s-au adoptat, ca atare, programele simplificate recomandate de OMS, s-au produs totuși modificări importante de concepție și program, nu numai față de trecutul mai îndepărtat (dinainte de 1946) dar și față de anii mai apropiați (de după 1960). În aceste schimbări s-a ținut seama, în esență, de recomandările OMS, ca și de noua concepție în ansamblu a Partidului și Statului nostru asupra ocrotirii sănătății populației.

8.2. În mod special, după 1975, s-a procedat la o nouă delimitare a orientării și metodologiei actuale a luptei antituberculoase. Aceasta a dus la elaborarea unui „Program Național de Prevenire și Combatere a Tuberculozei pentru perioada 1976—1980" concretizat în Ordinul 31 al Ministrului Sănătății (Bul. M.S., 2, 1977).

În concepția și definitivarea acestui program se include totalitatea măsurilor menite să asigure realizarea lichidării treptate a tuberculozei ca problemă de sănătate publică. O discuție largă a Programului nostru național a avut loc în anul 1985 cu ocazia celei de a XIII-a Conferințe Naționale a Societății de Pneumologie și Ftiziologie a USSM.

Scanned with OKEN Scanner

Strategia programului s-a bazat în mare măsură şi pe concluziile unui experiment operaţional de largă anvergură, efectuat de Institutul de Ftiziologie şi Direcţia Sanitară locală (în anii 1973—1980), sub egida OMS, în judeţul Sibiu.

În acest experiment s-au urmărit în 3 zone diferite, pe baza unor evaluări ştiinţifice adecvate, cele 3 sisteme organizatorice posibile — integrat, semiintegrat (actual la noi) şi neintegrat (fig. 2). Rezultatele experimentului au fost recent prelucrate şi trimise la OMS şi au fost comunicate şi la Conferinţa Mondială de la Buenos Aires (XII/1982). În zona (A) *integrată* (orizontală), lipsită de specialişti, lupta antituberculoasă simplificată

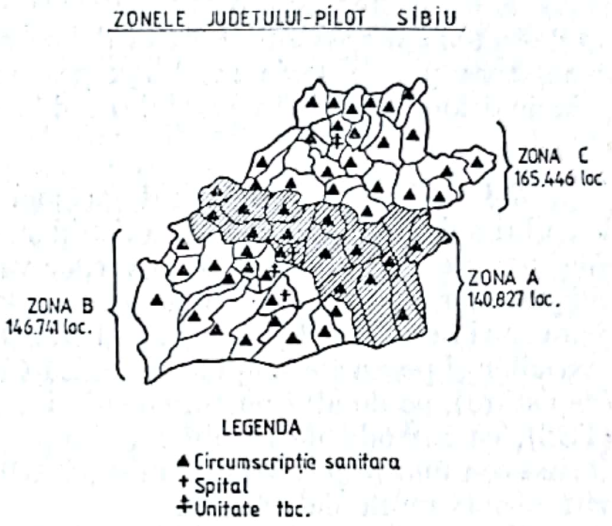


Fig. 2 — Schema judeţului Pilot Sibiu (după I. Claiciu).

s-a bazat pe depistarea bacteriologică (microscopie) şi chimioterapia ambulatorie strict supravegheată şi pe vaccinarea BCG, efectuate toate la nivelul reţelei sanitare generale. În zona (B) *neintegrată* (verticală) s-au aplicat toate măsurile de depistare inclusiv RF, culturi, chimioterapie în staţionar cu continuare ambulatorie, T.S.S., vaccinări BCG. Toate au fost efectuate de unităţile de specialitate. În zona (C) *semiintegrată*, în oraşe, acţiunile antitbc au fost efectuate de unităţile de specialitate, ca şi în zona B; vaccinările BCG şi chimioterapia ambulatorie din mediul rural au fost integrate în reţeaua generală sub controlul dispensarului tbc. Bazată pe o urmărire logitudinală (5—10 ani), evaluări tehnice, operaţionale şi economice etc., cercetarea a fost menită să ducă, şi a adus realmente, un răspuns ştiinţific privind alegerea formulei organizatorice optime a luptei antitbc în condiţiile ţărilor europene. Rezultatele finale au arătat că formula cea mai indicată este formula *intermediară* (zona C), semiintegrată, care de fapt se şi aplică la noi în ţară (Claiciu, 1977).

Concluziile sînt valabile şi pentru alte ţări europene, cu situaţii similare teritoriului în care s-a făcut experimentul.

Cu unele modificări de tactică, programul cincinal menţionat a devenit „program pe termen lung" fiind prelungit pe perioada 1981—1985 şi în continuare, prin noul Ordin al Ministerului Sănătăţii (nr. 1 din 1982).

8.3. În concepţia promovată în documentele menţionate, de Ministerul Sănătăţii şi de Institutul de Ftiziologie, în lumina indicaţiilor superioare de Partid, în combaterea tuberculozei în ţara noastră, bazată în fond pe principiile şi obiectivele deja formulate ale programelor din ţările cu prevalenţă tuberculoasă în scădere, se pune un accent hotărît pe integrarea acţiunilor antituberculoase în activitatea reţelei de medicină generală, în teritoriile fără dispensare tbc; pe orientarea profilactico-antiepidemică a întregii activităţi în vederea prevenirii infecţiilor şi a îmbolnăvirilor, pe perfecţionarea continuă

Scanned with OKEN Scanner

a aplicării chimioterapiei, inclusiv ambulator, în mod obligatoriu gratuit și strict supravegheat. În Ord. 1/1982, spre deosebire de Ord. 31/1977, nu se mai amintește expres obiectivul integrării (considerîndu-se că el este deja realizat) dar el rămîne în vigoare, oarecum de la sine înțeles.

8.4. Măsurile de luptă antituberculoasă, preconizate în *Program* și prevăzute mai în detaliu în Ord. 31, recte Ord. 1/1982 al Ministrului Sănătății, au o legătură organică, operațională între ele, constituind *complexe de măsuri* complementare, în care una nu se poate aplica — sau nu are sens să fie aplicată — fără cealaltă. Ele pot să fie grupate, în primul rînd, în măsuri sau acțiuni de cunoaștere sau de identificare a cazurilor eligibile (în nomenclatura anglo-saxonă *surveillance)*, în al doilea rînd, în măsuri de rezolvare practică a acestora (de „*containment*" sau prevenire-stăpînire). Ambele se adresează principalelor verigi ale procesului epidemiologic al bolii, cu o prioritate bine stabilită.

8.4.1. Un prim complex de măsuri antitbc, care vizează prima verigă a lanțului epidemiologic — adică lichidarea surselor de infecție —, îl constituie *depistarea și tratarea* tuturor cazurilor vechi și noi de tuberculoză pînă la sterilizarea lor completă (lichidarea tuturor focarelor existente). Este complexul de măsuri bazat, pe de o parte, pe RF, IDR, examenul bacteriologic al simptomaticilor și pe ancheta epidemiologică (de filiațiune) ca metode de cunoaștere (depistare), pe de altă parte, pe chimioterapia antituberculoasă standardizată (TSS), ca metodă de rezolvare, complex prioritar considerat și de OMS ca „arma cea mai puternică" (Mahler, 1983) și căruia trebuie să i se acorde și în viitor maximum de atenție.

Conform normelor stabilite prin Ord. 1/1982 al M.S., o atenție deosebită reclamă *investigația bacteriologică* (recoltarea, transportul, examenul microscopic, culturile etc.) în toate laboratoarele disponibile din fiecare județ. Integrarea acestei măsuri este însă insuficientă, rețeaua generală nedecelînd și netrimițînd pentru examen bacteriologic în mod integral cazurile simptomatice, cu risc crescut de a prezenta o spută pozitivă.

Radiofotografia a fost reorientată cu prioritate asupra grupelor cu risc crescut de îmbolnăvire, menținîndu-se examinările integrale doar în teritoriile cu „potențial epidemiologic" ridicat. Renunțarea la examene integrale (înțeleasă rigid), fără a le înlocui în mod eficace cu depistările radio-bacteriologice, a avut și laturi negative. O mare parte a cazurilor depistate în prezent se află la extreme, fiind sau prea discrete sau prea avansate. Primele sînt generatoare de probleme (de încadrare, de concediu medical, de terapie etc.); celelalte implică dificultăți de rezolvare și aspecte epidemiologice negative.

Depistarea precoce propriu-zisă a cazurior patente de tuberculoză este încă perfectibilă.

Anchetele epidemiologice în scop de depistare a unor cazuri noi pot fi și ele mai larg valorificate.

Chimioterapia se bazează pe regimuri moderne cu izoniazidă (INH, H), rifampicină (RMP, R), Streptomicină (SM, S), pirazinamidă (PZM, Z) și Etambutol (EMB, E), în administrare *ab initio* intermitentă (2/7), strict supravegheată, în formule standardizate. În prima fază de 3 luni a *regimului I* (3 + 6), folosit în cazuri intens bacilifere (BK + la microscopie), se acordă trei droguri HRE_2 pentru a distruge rapid populația micobacteriană, acoperind și eventualele rezistențe primare la unul din drogurile de bază; în faza

Scanned with OKEN Scanner

a 2-a se continuă cu HE $(S)_2$ încă 6 luni, pentru consolidarea rezultatului. *Regimul II*, cu formula 3 HSE_2/6 $HS(E)_2$, se adresează cazurilor paucibacilare (BK+ numai la culturi); pentru cazurile de retratamente, cu rezistență sau cazuri grave, se aplică formula 3 $HRSZ_2$/6 HSZ_2 — un regim mai forte, care acoperă diversele eventualități din teren. Regimurile se pot adapta pe parcurs, în funcție de rezistența BK și de toleranța organismului. Se mențin și regimuri individualizate de la început, în cazuri bine justificate. La copii se folosesc formule adecvate.

Cu aceste regimuri, aplicate încă în unele județe din țară, se obțin rezultate mult mai bune decît cu regimurile clasice din trecut (93% negativări durabile față de 80—85%), dar nu toate satisfăcătoare. Eșecurile se produc, în primul rînd, din cauza defecțiunilor în administrarea medicației, dar și din alte cauze (chimiorezistență, boli asociate, condiții defavorabile).

Ele întreține lotul de cronici mai greu recuperabili (grupa I C).

În ultima perioadă s-au pus la punct și s-au introdus în majoritatea județelor regimuri de scurtă durată (6 luni), bazate pe mai larga folosire a RMP și PZM. Regimul de elecție este 3 $RHSZ_2$/3 RH_2, care s-a dovedit a fi cel mai eficace (0,7% recăderi după 2 ani), dar și un al doilea regim cu RMP numai în primele 3 luni (3 $RHSZ_2$/3 HSZ_2) poate fi folosit la nevoie. De la introducerea acestor regimuri în rutină, se așteaptă atît o ameliorare a rezultatelor, cît și o reducere a costului lor cu aproximativ 30% (Anastasatu, 1984).

8.4.2. Al doilea complex de măsuri de profilaxie specifică se adresează *terenului* în sens de *organism receptiv*, vizînd o întărire a rezistenței față de tuberculoză de asemenea manieră încît, chiar în cazul cînd infecția tuberculoasă se produce, ea să nu se poată transforma în tuberculoză-boală. El este constituit, sub aspectul cunoașterii cazurilor eligibile, din acțiunile de testare tuberculinică (IDR) și ancheta epidemiologică; sub aspectul rezolvării practice, din vaccinarea BCG (ca măsură prioritară), în cazurile IDR negative, și chimioprofilaxia cu INH, în cazurile IDR pozitive, uneori combinate între ele după diverse formule.

Testarea tuberculinică se efectuează la copiii preșcolari cu ocazia intrării în colectivități (grădinițe, creșe etc.) și la toți copiii de 3 ani (problemă nouă în Ord. M.S. 1/82), la vîrstele vaccinării BCG specificate mai departe și la contacții din focare (0—20 ani), inclusiv în cadrul unor microepidemii în colectivități. Ea rămîne și ca test de rutină în diagnosticul curent al tuberculozei primare, mai ales la copii.

Un accent deosebit se pune pe utilizarea corectă a metodei anchetelor epidemiologice descendente (la toate cazurile noi și readmise) și ascendente (la toți copiii cu tuberculoză primară pe un areal cît mai extins). Toate anchetele la copiii 0—14 ani se centralizează la Institutul de Ftiziologie.

În ce privește *vaccinarea BCG*, la noi în țară (ca în majoritatea țărilor cu o mai veche organizare antituberculoasă), cu excepția nou-născuților, ea se aplică selectiv, după testare prealabilă cu tuberculină (PPD) și neasociată cu alte vaccinări. Începînd din 1976, este obligatorie primovaccinarea la naștere (repetată în cazurile negative, la 5—10 luni), cu revaccinări la copiii de 3 ani numai în teritoriile cu prevalență tbc ridicată (prevedere nouă în Ord. M. S. 1/82 față de Ord. M. S. 31/77), la elevii din clasele I (6—7 ani), a VIII-a (13—14 ani) și din anul IV al liceelor de orice profil (17—19 ani), ca și la

Scanned with OKEN Scanner

studenții universitari și postliceali la intrarea în anul I, dacă nu au fost revaccinați în anul IV de liceu, la recruți și la contacții IDR din focare noi tbc (0—20 ani).

Chimioprofilaxia se face cu indicații limitate la grupele cu risc maxim de îmbolnăvire — contacți, convertori, purtători de leziuni minime ftiziogene („leziuni fibrotice"), după formula intermitentă, strict supravegheată.

În ultimii ani se aplică chimioprofilaxia cu 2 droguri în cazuri bine motivate (apreciate ca avînd un risc particular de îmbolnăvire (sau recidivă).

Acoperirea cazurilor este încă sub cea necesară.

8.4.3. În afară de aceste două complexe principale de măsuri, sau în contextul lor, se aplică și o serie de alte acțiuni de supraveghere epidemiologică, de luptă în focar (măsuri antiepidemice), educație sanitară, măsuri de întărire nespecifică a organismului ș.a., bine cunoscute și reglementate în detaliu și în Ordinul 1/1982 al M.S., a cărui aplicare este obligatorie în întreaga rețea sanitară.

8.5. *Problema integrării* luptei antitbc în rețeaua sanitară generală se bucură, în cadrul actualului program de prevenire și combatere a tuberculozei pe termen lung, de o atenție primordială; acțiunile de integrare au fost extinse conform prevederilor Ord. 31 al M.S. din 1976 și în acord cu condițiile de luptă și cu nivelul actual al endemiei tbc în țara noastră. Obligativitatea lor a fost reînnoită în Ord. M.S. 1/1982.

8.5.1. La nivel *central* s-a realizat de mai multă vreme (din 1948) o integrare deplină, în sensul că lupta antitbc este integrată în programul general sanitar și că desfășurarea ei se face sub o conducere unică reprezentată de Ministerul Sănătății (și Institutul de Ftiziologie, ca organ tehnic al M.S.). Mai recent, s-a adăugat și „Comisia de specialiști", tot ca organ tehnic consultativ al Ministerului Sănătății.

Institutului de Ftiziologie îi revine, în acest cadru, sarcina de a efectua (împreună cu alte unități din teren) cercetări cu caracter aplicativ (și „suportiv"), care să ducă la ridicarea eficienței luptei antituberculoase; supravegherea epidemiologică a tuberculozei pe întreg teritoriul țării, inclusiv evaluarea, controlul și îndrumarea modului în care se defășoară aplicarea (implementarea) programului național antituberculos (prin echipe speciale); asistență tehnică în teritoriile deficitare.

Integrarea se realizează la noi și la un nivel mai înalt, adică și planul general sanitar (inclusiv programul antituberculos) este integrat, la rîndul său, în planul național unic de stat, alcătuit în conformitate cu Programul general unic de stat, alcătuit în conformitate cu Programul general unic de dezvoltare economico-socială a țării, elaborat pentru perioada 1981—1985 de Congresul al XII-lea al Partidului și în continuare (1986—1990) de Congresul al XIII-lea.

8.5.2. La nivel *intermediar*, respectiv la nivelul județelor și al mediului urban, s-a realizat de asemenea integrarea conducerii luptei antituberculoase în cadrul Direcțiilor Sanitare (respectiv al Consiliilor Populare) și al comisiilor județene de tuberculoză (inclusiv ftiziologul coordonator de județ), cărora le revine principala răspundere a desfășurării acțiunilor în teritoriu. În ultimii ani, îndeosebi în comunele urbane fără dispensare (cabinete) de

Scanned with OKEN Scanner

tuberculoză, ca și în unele centre mari urbane cu circumscripții periferice, s-a perfectat și integrarea principalelor acțiuni de masă, cum sînt vaccinarea BCG, depistarea RF, depistarea bacteriologică, chimioterapia ambulatorie — în sensul că ele sînt efectuate în cadrul rețelei generale sanitare, de către medicii generaliști, ca și a celei de pediatrie, epidemiologie, microbiologie etc.

Diagnosticul de finețe și diagnosticul diferențial, care necesită investigații speciale (radiotomografice, scintigrafice, funcționale, bronhologice, imunologice etc.), ca și tratamentele în faza lor inițială de atac sau în cazurile care necesită regimuri individualizate, sînt efectuate în staționarele și ambulatoriile tbc, integrate și ele progresiv în rețeaua sanitară generală, la nivelul spitalelor și policlinicilor teritoriale (ca servicii sau „cabinete" de tuberculoză). Cabinetele de ftiziologie din policlinică păstrează încă funcțiile profilactice ale dispensarului din structura verticală anterioară, ca și unitatea funcțională cu staționarele de tuberculoză.

În competența unităților de specialitate (inclusiv a Institutului și Clinicilor din învățămîntul superior), dar nu numai a lor, intră în continuare și sarcina formării de cadre, sub toate laturile ei, pentru lupta antituberculoasă, inclusiv instruirea cadrelor din rețeaua generală în problema tuberculozei. Intră de asemenea sarcinile de îndrumare metodologică (asistență tehnică) în teren și de cercetare.

8.5.3. În sfîrșit, la nivel local, sau la nivelul circumscripțiilor sanitare rurale și urbane (treptat) lupta antituberculoasă este (teoretic) în totalitate integrată. Cele mai importante măsuri, cum sînt vaccinarea BCG, ancheta epidemiologică și lupta în focar, chimioprofilaxia și, în ultima perioadă, depistarea cazurilor simptomatice și trimiterea lor la examen BK și Rx, chimioterapia standardizată în faza ambulatorie (TSS), sînt efectuate de medicul generalist și de cadrele sanitae medii de la dispensarul comunal, sub îndrumarea specialistului.

Există premise ca această integrare să fie și mai mult consolidată.

9. Evaluarea programelor naționale antitbc

9.1. Un ultim, dar nu mai puțin important aspect al programelor naționale antitbc, îl constituie *evaluarea* lor dinamică, permanentă, tehnică, epidemiologică și operațională care — așa cum se subliniază și în al 9-lea Raport al Comisiei de experți OMS (1974) — „face parte integrantă din program și trebuie incorporată în desfășurarea programului încă de la început" (Mercenier, 1972).

Ea se bazează pe evaluarea atît a fiecărei acțiuni antituberculoase în parte, cît și a aplicării lor în ansamblu sub forma de sistem unitar sau program.

Fără a ne putea extinde asupra evaluării programelor antituberculoase în alte țări, menționăm că în țara noastră aplicarea programului pe termen lung de prevenire și combatere a tuberculozei, după Congresul al IX-lea al PCR, a dus la o scădere marcată a nivelului endemiei tuberculoase. În pe-

Scanned with OKEN Scanner

rioada 1965—1985 incidența cazurilor noi de tuberculoză a scăzut cu 70%, de la 169 ‰ la 50,7 ‰ (fig. 3); incidența recidivelor s-a redus cu 66,4%, de la 15,2 ‰ la 5,1 ‰; prevalența a scăzut cu 78%, de la 832 ‰ la 184 ‰; mortalitatea tuberculoasă s-a redus cu 82,5%, de la 24,0 ‰ la 4,2 ‰; incidența și prevalența infecției tuberculoase la 6 ani s-au redus și ele cu 80%, respectiv de la 1,83% la 0,35% și de la 11% la 2,1% (fig. 4) (Anastasatu, Bilauca, Plopeanu, 1985).

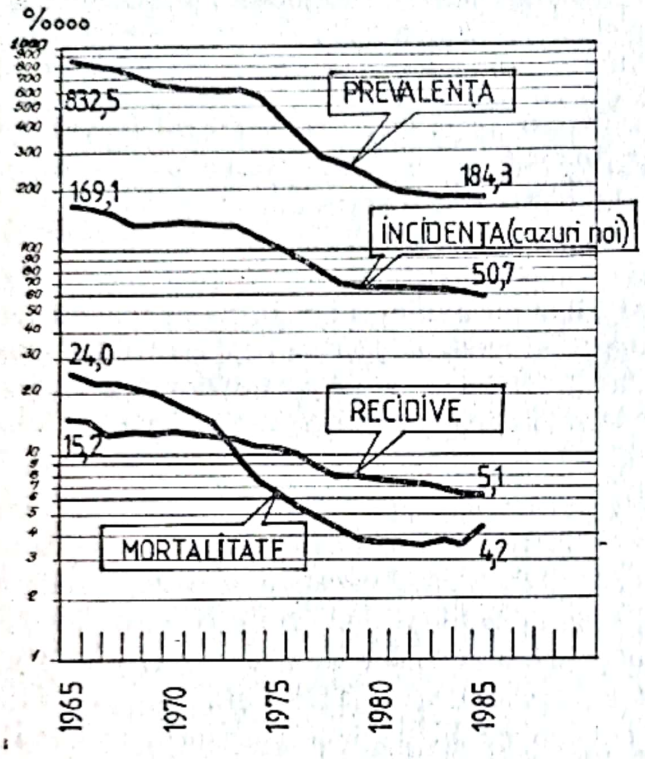


Fig. 3 — Principalii indicatori epidemiometrici ai tuberculozei 1965—1985 (Dan Plopeanu).

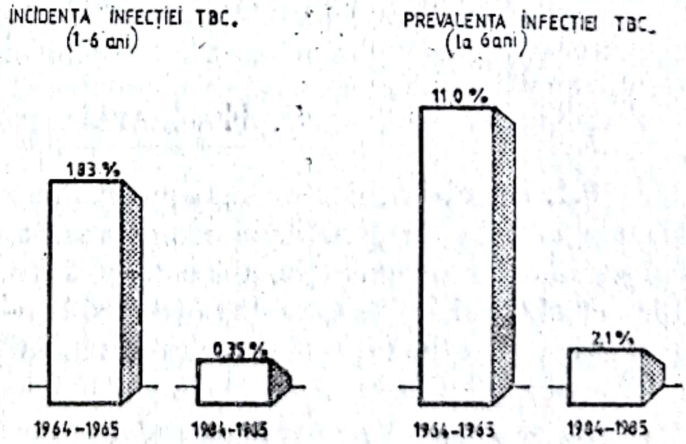


Fig. 4 — Dinamica incidenței și a prevalenței infecției tuberculoase.

Date fiind tendințele de stagnare a tuberculozei din ultima perioadă atît pe plan internațional, cît și în unele județe din țară, programul de luptă antituberculoasă, asemenea tuturor programelor similare din alte părți, trebuie menținut și intensificat în continuare, pînă la lichidarea bolii ca problemă de sănătate publică.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. ANASTASATU C., BERCEA O., CORLAN E. — Chimioterapia antituberculoasă de scurtă durată (6 luni) în condiţii de program. 1. Rezultate imediate şi tardive ale unui experiment-pilot în cazuri bK-pozitive la examen microscopic, Probl. tbc, 1984, XIX, 87.
2. ANASTASATU C., CORLAN E., DIDILESCU C., PĂTRU LUCIA — Chimioterapia antituberculoasă de scurtă durată în condiţii de program. 2. Studiu-pilot în vederea stabilirii strategiei terapeutice în cazurile de tuberculoză pulmonară radiologic pozitive, bacteriologic (microscopic) negative, Probl. tbc., 1985, XX, 114.
3. ANASTASATU C., — Actualităţi în chimioterapia tuberculozei pulmonare (în vol.: Actualităţi în medicina internă, sub red. St. Şuţeanu), Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 274—289.
4. ANASTASATU C., BILAUCA SILVIA, PLOPEANU D. — Studiul actual şi perspectivele problemei tuberculozei în România, Pneumoftiziologia, 1985, 4, 289—300.
5. BANERJI D. — Tuberculosis a Problem of Social Planning in Developing Countries, WHO, Techn. Inform., 41, 65.
6. BLANC M. — Intégration de la lutte contre le tuberculose et de la lutte contre la lèpre, Conf. Mond. UICT, Buenos-Aires, decembre, 1982, Bull. UICT, 1982, 57, 1, 68.
7. BULLA ALEX. — Tuberculose, Trop de lits? Chornique OMS, 1977, 31, 311.
8. CAVELIÉ P. — Solution of some problems facing Integrated Tuberculosis Control Programmes in developing countries. WHO/TB/81, 124. Geneva, 1981.
9. CHAPMAN T. — Tuberculosis today, Resp. News Bull., 1985, 27, 1.
10. CHAULET P. — Comparaison d'une chimiothérapie de 6 mois et d'une chimiothérapie de 12 mois dans le traitement de la tuberculose pulmonaire au Sahara Algérien. Enquête coopérative d'un groupe de travail algérien et du British Medical Research Council, Bull. UICT, 1985, 60, 1—2, 31.
11. CHRÉTIEN G., — Raportul de fine de an la Societatea de pneumoftiziologie, Paris, 1985.
12. CLAICIU I., BUNGEŢIANU GH., PLOPEANU D., MIHĂILESCU P., BOGDĂNESCU VIORICA, FONEA M., RUŞDEA D., ULMET V., BOGDAN V., MAHU P., MOGA R., URIAN D., POPP R., — Étude de l'efficacité comparative de 3 programmes divers de lutte contre la tuberculose, organisés dans le district pilote Sibiu, Roumanie, Probleme de Tuberculoză, 1977, XIV, 53. Bull. UICT, 1984, 59, 1—2, 81.
13. FOX W. — Modern short-course regimens in the treatment of tuberculosis, Pneumoftiziol., 1985, 34, 2, 122.
14. GIOBBI A. — L'azzione antitubercolare oggi, Min. Med., 1984, 75, 609.
15. HITZE K.L. — The Planning of National Tuberculosis Programmes, WHO, 11, SRT/4, 12, oct. 1972 in: Bull. UICT, 1974, 49, suppl. 1, 101.
16. HINTZE K.L. — La lutte antituberculeuse bénéficie-t-elle des connaissances nouvelles? Chronique OMS, 1972, 26, 9, 443.
17. HITZE K.L. — Résultats de l'essai contrôle sur le BCG realisé dans le district de Chingleput en Inde Meridionale. Immunisation contre la tuberculose, Bull. UICT, 1980, 55, 1—2, 13.
18. HOLM J. — Le programme antituberculeux de base, avec quelques considerations particulières à la lutte contre la tuberculose en Afrique. Les cahiers internationaux de la tuberculose, 1950, 5, 12.
19. HOMENKO A.G. — Die epidemiologische Effektivitätskontrolle der Tuberkulosebekampfungs Massnahmen in den experimentellen Territorien, Z. Erkr. Atm. Org., 1982, 158, 1/2, 93.
20. HORNE N.W. — Eradication of tuberculosis in Europe so near and yet so far, Bull. IUAT, 1984, 59, 4, 207.
21. KRIVINKA Z., DANKOVA D., DRAPELA J., KRIVANEK J., KUBIK A., MIKOVA Z., RUZHA J., — Epidemiologiskie issledovania po tuberkulezu v raione g. Kolin, Otcet za 1961—1972 gg.
22. MAHLER N. — WHO, 36, 30 din 16 mai 1983; WHO 36, DIV/4 din 3 mai 1983.
23. MAHLER H. — Tuberculosis în the world today, Bull. UICT, 1970, 43, 19.
24. MASON O., Opportunities for the elimination of tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 3, 201.
25. MERCENIER P. — Evaluation des programmes de lutte antituberculeuse. Chron. OMS, 1972, 26, 12.

Scanned with OKEN Scanner

26. MIHĂILESCU P., — Planificarea, organizarea şi desfăşurarea operaţională a măsurilor de luptă antituberculoasă la copii, sub formă de campanie de masă, Ftiziologia, 1974, 23, 3, 235—242.
27. MIHĂILESCU P., VLAS ELENA, LUPŞA M., în colaborare cu GĂLAN V., IORGA P., GOGULESCU P., VASILIAD E., GĂLAN SILVIA, IORGA ECATERINA, ŢICĂU V., ALEXANDRESCU — Metode de asanare a tuberculozei la copii într-un teritoriu cu potenţial epidemiologic ridicat, Pneumoftiziol., 1975, 24, 2, 79.
28. NAGPAUL D.R. — Why integrated Tuberculosis Programmes have not succeded as per expectations in many developing countries — a colection of observations, WHO/TB/81, 1981, 22.
29. NKINDA S.J. — Critical review of the application of tuberculosis control technology in primary health care, WHO/TB/81, 1981, 120.
30. NKINDA S.J., MULDER D.W., STYBLO K. — Développements dans le Programme national de lutte contre la tuberculose en Tanzanie, Reuniunea Anuală a UICT, Paris, sept. 1983, Bull. UICT, 1984, 59, 1—2, 81.
31. PERDRIZET S., POISSON N. — Épidémiologie de la tuberculose dans les pays dévelopés, Méd. Hyg., 1982, 40, 1 485.
32. PLOPEANU D., BUNGEŢEANU GH. şi colab. — Riscul de îmbolnăvire şi deces prin tuberculoză în R.S. România în perioada 1980—1984, Practica luptei antituberculoase, 1986, p. 23.
33. ROOK G.A.W. — Importance pour L'Union internationale contre la tuberculose de certains progrès récents dans notre compréhension de l'immunité antimicrobienne à médiation cellulaire, Bull. UICT, 1983, 58, 1, 62.
34. STEIBRÜCK P. — Rationalisierung der Tuberkulosebekampfungsprogramme zur Verhütung einer Stagnation in Ländern mit einer entwickelten Tuberculose bekampfung, Z. ärtzl. Fortbild., 1978, 72, 5, 218.
35. STYBLO K., ROUILLON A. — Estimations concernant l'incidence mondiale de la tuberculose pulmonaire positive à l'examen des frottis d'expectoration. Non-fiabilité des chiffres officiels rapportés de tuberculose, Bull. UICT, 1981, 56, 3—4, 129.
36. STYBLO K., — Epidemiology of Tuberculosis, G. Fischer, Jena, 1984.
37. WAALER H., GESER A., STIG A. — The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis, American of iullie Health and the Nation's Health, 1962, 52, 6, 1 002.
38. WAALER H. — Bewertung von Massnahmen in der Tuberkulosebekämpfung; theoretische Grundlagen, Praxis pneumol., 1974, 28, Sonderheft, 861.
39. WAALER H.T., ROUILLON A. — BCG vaccination policies according to the epidemiological situation, Bull. UICT, 1974, 49, 1, 66.
40. ZIERSK M. — Ergebnisse und Effektivität der Tuberkulosebekämpfung in Osteuropa, besonders in Polen, Prax. Pneumol., 1974, 28, Sonderheft, 898.
41. * * * — Tuberculosis Control, Report of a Joint IUAT/WHO Study Group, Technical Report Series, WHO, 1982, 671.
42. * * * — WHO Technical Report Series, 1964, 290.
43. * ** — WHO Expert Committee on tuberculosis. Ninth Report Technical Report Series, WHO, 1974, 552.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în etiopatogenia şi terapeutica astmului bronşic

L. GHERASIM ● M. BOGDAN

Deşi nu întotdeauna punctele de vedere coincid şi există dificultăţi în elaborarea unei definţii complete asupra astmului bronşic (Pepys, 1979), cea mai satisfăcătoare definiţie rămîne astăzi aceea elaborată de American Thoracic Society (ATS) în 1962 „astmul bronşic este un sindrom caracterizat prin hiperreactivitate bronşică, la contactul cu substanţe sau stimuli diferiţi, apărînd la subiecţi cu o anumită predispoziţie constituţională şi manifestîndu-se clinic prin wheezing (respiraţie şuierătoare) şi dispnee paroxistică" (ATS, 1962).

Cuvintele cheie ale acestei definiţii sînt: sindrom, hiperreactivitate bronşică, substanţe sau stimuli variaţi declanşatori, predispoziţia constituţională, *wheezing*. Recunoaşterea clinică a bolii, exprimată de *wheezing*, este bine statuată şi reprezintă un element ce orientează rapid diagnosticul oricărui medic, indiferent de calificarea sa. Dacă se poate practica şi testul cu bronhodilatatoare, indicînd o creştere rapidă a VEMS cu cel puţin 15%, se pot elimina acele cauze neastmatice rare, de dispnee paroxistică cu wheezing (de exemplu sindrom carcinoid, vasculite pulmonare etc.). Pentru cazurile în care bolnavul se prezintă la medic numai în fază de acalmie clinică, testul bronhoconstrictor nespecific, practicat cu histamină sau methacolină devine indispensabil, evidenţiind altă caracteristică definitorie a astmului: hiperreactivitatea bronşică.

Divergenţele de opinii opunînd pe alergologi, pneumologilor rezidă în aceea că mecanismele hiperreactivităţii bronşice fiind probabil multiple, există o multitudine de factori inductori ai obstrucţiei bronşice şi această multiplicitate de mecanisme face ca astmul bronşic să fie proteimorf din punct de vedere etiopatogenic, meritîndu-şi pe drept cuvînt calitatea de sindrom. Alergologul vede de obicei bolnavii astmatici la care mecanismele imunologice sînt pertinente şi mai bine elucidate la nivel molecular-celular, în timp ce pneumologul (sau internistul) vede mai frecvent bolnavi la care mecanismele imunologice nu sînt clar evidenţiabile sau cînt chiar absente. Recunoaşterea etiopatigeniei este importantă deoarece pe lîngă medicaţia asimptomatică, valabilă pentru orice formă de boală, medicul trebuie întotdeauna să aibă o perspectivă etiologică şi/sau patogenică, a căror cunoaştere condiţionează aplicarea unor măsuri terapeutice eficace, cu remisiuni de lungă durată şi de optimă calitate, pentru o boală cronică şi adesea incapacitantă.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai utilă clasificare pentru clinician este cea care distinge astmul bronșic extrinsec (alergic) de cel intrinsec (cu rol patogenic important al infecțiilor bronșice recurente) la care se adaugă cîteva forme speciale, mai rare cu individualitate clinică (88) (tabelul I).

TABELUL I

CLASIFICAREA ASTMULUI BRONȘIC
(DUPĂ SAMTER, 1978)

1. extrinsec (alergic, atopic, cu mecanism cert imunologic)
2. intrinsec (infecția joacă un rol important: mecanism imunologic incert)
3. cu sensibilizare la aspirină
4. de efort
5. aspergiloza bronhopulmonară alergică
6. cu sensibilizare la produși industriali

Considerațiile generale amintite reprezintă date clasice despre astmul bronșic, iar progresele ultimilor ani nu au permis o reformulare fundamentală a acestui cadru. Volumul cel mai mare de noutăți se referă la mecanismele moleculare și biochimice caracteristice modificărilor celulelor țintă în procesul astmatic, la interrelațiile celulare, la modularea bronhomotricității. Chiar dacă terapeutica nu a înregistrat înnoiri esențiale în ultimii 5 ani, există totuși agenți noi terapeutici, mai eficienți și poate cel mai însemnat lucru, vechile droguri sînt mai temeinic cunoscute în modul lor de acțiune și în farmacocinetica lor, ceea ce permite elaborarea unei tactici terapeutice mai riguroase și de ceea cu rezultate mai bune.

Mecanismele moleculare ale constricției mușchiului neted bronșic

Celulele implicate în patogenia astmului bronșic se împart în două categorii: celule țintă și celule efectoare. Celulele țintă sînt cele asupra cărora acționează mecanismele declanșatoare și care realizează *de facto* obstrucția bronșică; ele sînt: fibra musculară netedă, celula endotelială capilară din submucoasa bronșică și celula secretorie mucoasă. Asupra lor acționează, prin mediatori de diferite tipuri, celulele efectoare: mastocitele, granulocitele (eozinofile și neutrofile), macrofagele, celulele epiteliale ale mucoasei respiratorii, limfocitele. Tot asupra celulelor țintă acționează inervația bronșică și mediatorii umorali, sintetizați local sau la distanță.

La obstrucția bronșică contribuie, prin intermediul celulelor țintă, trei mecanisme fundamentale: bronhoconstricția, edemul mucoasei și hipersecreția bronșică. Contribuția fiecăruia din ele nu este egală, astfel încît variația participării fiecărui mecanism în parte determină un tablou fiziopatologic relativ neomogen. S-au elaborat numeroase teorii, care încearcă să explice la nivel molecular și subcelular aceste mecanisme.

În ultimii ani s-a evidențiat treptat rolul esențial al ionului de calciu (Ca^{+2}), ca mesager intracelular esențial în cele mai multe din procesele active celulare. El determină, prin variațiile sale de concentrații intra și extracitoplasmatice, contracția mușchiului neted, cuplarea excitație-contracție,

Scanned with OKEN Scanner

degranularea mastocitară și secreția celulară, cuplarea stimul-răspuns la nivelul sinapselor, mecanismele chimiotactice celulare. Modularea nivelelor de Ca^{2+} disponibil în matricea citoplasmatică este controlată de mecanisme complexe și multiple, implicînd canale electric-dependente (rapide și nespecifice), canale controlate de receptori, canale dependente de energie (la nivelul membranei celulare) și altele dependente de agenții ionofori (103). Există diferențe legate de specie în ceea ce privește distribuția și funcționalitatea acestor canale, fapt ce implică mari dificultăți în extrapolarea relațiilor din modelele celulare experimentale la astmul uman (103).

Deși rămîn încă numeroase aspecte neelucidate legate de rolul Ca^{2+} în funcția mușchiului neted bronșic, există cîteva date care la ora actuală sînt stabilite cu certitudine. Acestea sînt: *1.* Ca^{2+} ca sistem mesager este un element prin care stimulii extracelulari reglează funcția mușchiului neted (sistemul mesager al Ca^{2+} este un mecanism intracelular aproape universal); *2.* sistemul posedă două componente sau ramuri: (cea a calmodulinei, controlînd răspunsul de scurtă durată și cea a c-kinazelor, controlînd răspunsul de lungă durată; *3.* turn-overul fosfatidilinozitidelor membranei plasmatice este principalul traducător al acestui sistem mesager, determinînd apariția a doi mesageri secundri intracelulari: inozitoltrifosfatul și diacilglicerolul, care inițiază fluxul de informație în cele două ramuri ale sistemului; *4)* sistemele AMPc și ale acidului arahidonic sînt intim legate de Ca^{2+}, modulîndu-i acțiunea de mesager (85).

Pînă în prezent nu există o explicație satisfăcătoare a rolului Ca^{2+} în contracția mușchiului neted bronșic.

O primă ipoteză (Kamm și Stull, 1985) se bazează pe observația că o creștere inițială a concentrației Ca^{2+} (de proveniență exo- sau endocelulară) în citoplasma mușchiului neted poate stimula calmodulina (polipeptid calciu-sensibil), legată de o kinază (fosforilază) numită *myosin-light-chain-kinase* (MLCK) sau traducerea exactă kinaza miozinei cu lanț ușor. Folosind ATP ca donator de acid fosforic, MLCK induce fosforilarea miozinei cu lanț ușor (MLC). Reacția este următoarea: $MLC + ATP \overset{MLCK}{\rightleftharpoons} MLCP + ADP$. Dacă ipoteza ar fi corectă, intensitatea și durata contracției musculare ar trebui să fie proporțională cu concentrația intracitoplasmatică a Ca^{2+} și a MLCP.

Alte observații nu confirmă însă global această ipoteză. Concentrația Ca^{2+} în citoplasma celulară, ca și nivelul MLCP, după ce cunosc o creștere inițială inductoare a concentrației, revin în cîteva minute la valori normale, dar contracția musculară persistă uneori și cîteva ore.

O a doua ipoteză pare mai plauzibilă și ea susține rolul activării protein-C-kinazei (CK) (fig. 1.) Astfel, o primă creștere a influxului de Ca^{2+} transmembranar (fie prin depolarizare, fie prin agonist stimulînd un receptor specific membranar) duce la activarea fosforilazei C intracelulare (momentul 1. fig. 1). Fosfolipaza C hidrolizează fosfatidil-inozitol-4-5-difosfatul (PIP_2) ducînd la formarea a doi mesageri importanți intermediari: inozitol-1-4-5-trifosfatul (IP_3) și diacilglicerol (DG). IP_3 induce o eliberare masivă de Ca^{2+} din reticulul endoplasmic. Creșterea concentrației de Ca^{2+} stimulează calea calmodulinei, care inițiază contracția musculară prin mecanismul MLCK arătat mai sus. Pompele ionice intră în acțiune și concentrația Ca^{2+}, ca și nivelurile MLCP revin în cîteva minute la normal. Faza a doua, susținută, de

Scanned with OKEN Scanner

lungă durată, a contracției, este asigurată de stimularea CK inactive membranare de către DG, stimulare potențată de creșterea tranzitorie a Ca^{2+} (momentul 2) (fig. 1). CK induce fosforilarea în continuare a proteinelor contractile, menținînd contracția susținută a mușchiului neted. CK rămîne activată de un influx transmembranar de Ca^{2+}, realizînd un nivel critic doar la peri-

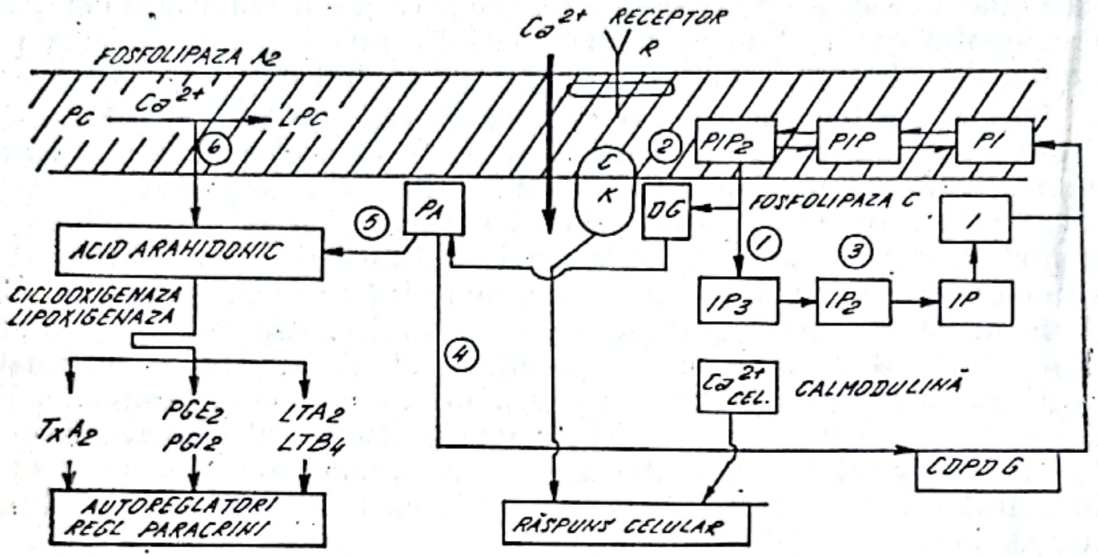


Fig. 1 — Schema reglării prin Ca^{2+} a răspunsului celular în conexiunea cu ciclul fosfatidilinozitolilor și al produșilor acidului arahidonic (după Rasmussen, 1986).

Legenda:

PC	= fosfatidil-cholină	*CDPDG*	= citidin-difosfat-diacilglicerol
LPC	= lizofosfatidil-cholină	*PiP2*	= fosfatidil-inozitol-4-5-difosfat
PA	= acid fosfatidic	*PiP*	= fosfatidil-inozitol-fosfat
CK	= C-kinaza	*Pi*	= fosfatidil-inozitol
DG	= diacilglicerol	*IP3*	= inozitol-trifosfat
		I	= inozitol

feria celulei, fără ca restul citoplasmei să cunoască o concentrație mărită a Ca^{2+}. DG ca și IP_3 cunosc o reciclare metabolică. Astfel, DG este convertit în acid fosfatidic (PA), care sub formă activată de citidin-difosfat-diacilglicerol (CDPDG) participă împreună cu inozitolul, rezultat din hidroliza succesivă a IP_3, la regenerarea fosfatidilinozitolului (PI) (momentele 3 și 4) (fig. 1) și mai departe a fosfatidil inozitolului difosforilat (PIP_2). Pe de altă parte, PA poate suferi și o hidroliză parțială, eliberînd o moleculă de acid arahidonic (momentul 5 — fig. 1). Altă proveniență a acidului arahidonic este din fosfatidilcolină, parțial hidrolizată de acțiunea fosfolipazei A_2 sub influența creșterii Ca^{2+} (momentul 6 — fig. 1). Schema din fig. 2 redă principalele reacții biochimice descrise. Sub influența ciclooxigenazei și lipooxigenazei, se inițiază reacții în cascadă, care generează produși foarte activi cu funcție reglatoare celulară și paracrină de tipul tromboxanilor (mai ales TxA_2), prostaglandinele (PGD_2, PGE_2, PGF_2, PGI_2) sau leucotrienele (LTA_2, LTB_2 și LTC_4, LTD_4 sau LTE_4). Produșii acidului arahidonic joacă un rol important în modularea mai departe a constricției mușchiului neted, în creșterea permeabilității capilare locale bronșice cu edem, în activarea trombocitelor și eliberarea de PAF. De fapt, acești mediatori inițiază modificări semnificînd o reacție inflamatorie locală bronșică. Interesant de remarcat că în linii mari, aceeași cascadă de modificări (pe calea calmodulinei și pe calea

Scanned with OKEN Scanner

C-kinazei) se produce și în trombocite, care reprezintă o sursă bogată de derivați ai acidului arahidonic. Implicațiile Ca^{2+} în perpetuarea acestor mecanisme este confirmată de acțiunea moderată bronhodilatatoare pe care o posedă blocanții canalelor lente de Ca^{2+} (mai ales nifedipina) (44).

Nivelurile concentrației adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) din citoplasmă reprezintă un alt factor de modulare a răspunsului celular în

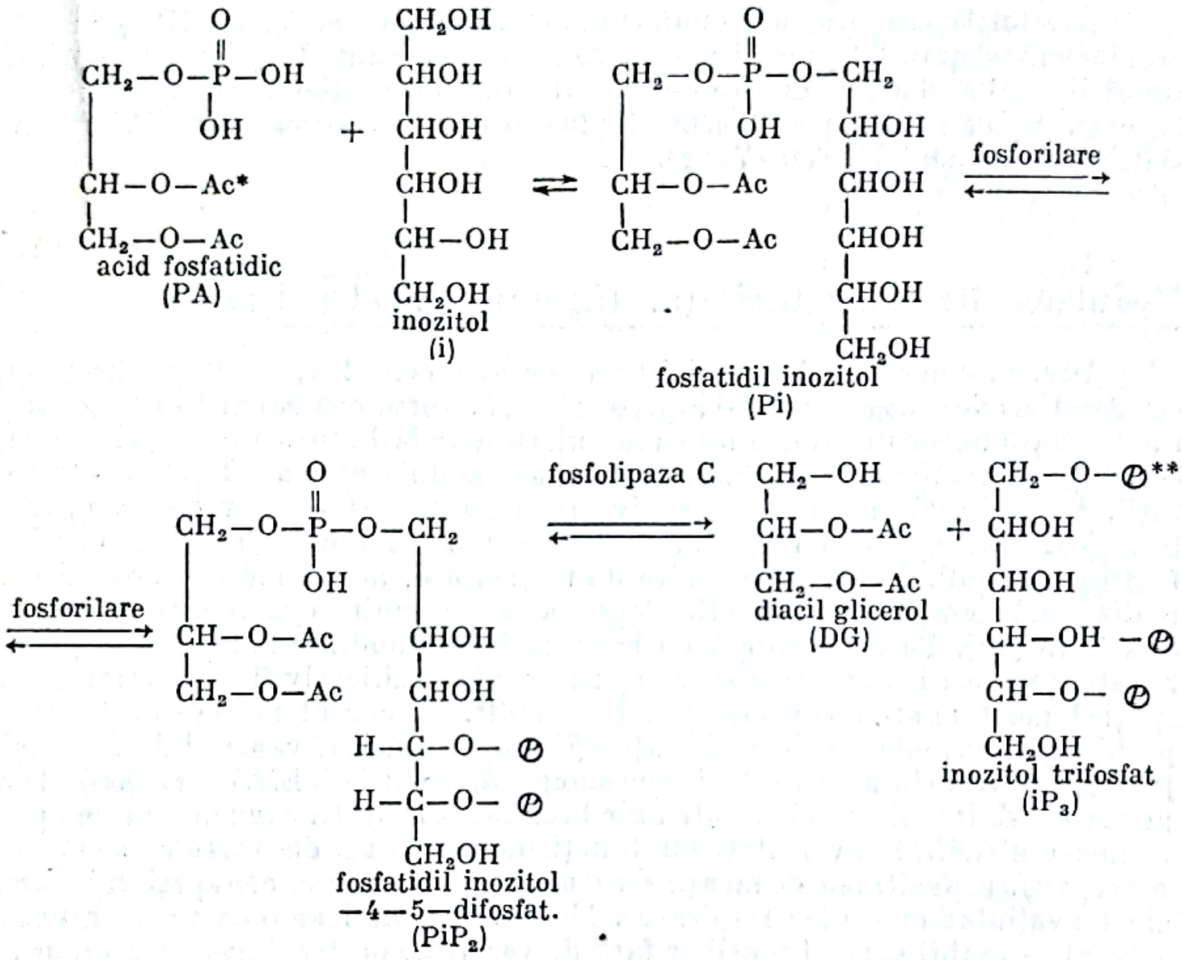


Fig. 2 — Schema succesiunii reacțiilor biochimice legate de reglarea contracției mușchiului neted.

* — *Ac* — grup acil (acizi grași, obligatoriu și acid arahidonic)
** — *P* — radical de acid fosforic.

toate sistemele cu răspuns susținut (92). Produs prin activarea adenilciclazei membranare (AC), AMPc este inactivat prin acțiunea fosfodiesterazelor intracelulare. Activarea AC și creșterea nivelelor de AMPc induce relaxarea mușchiului neted bronșic (92). Acțiunea sa inhibitoare pare a se realiza atît prin influențarea căii calmodulinei cît și a celei a C-kinazei prin: 1. scăderea concentrației Ca^{2+} intracitoplasmatic (prin receptare în depozitele celulare) și prin 2. inhibiția hidrolizei fostatidilinozitolului-4-5 difosfat (PIP_2). Prin aceasta el inhibă și cascada de produși ai acidului arahidonic, căci reduce disponibilul de DG. Pe de altă parte, se produce un *feed-back* negativ reglator, deoarece PGE_2 și PGI_2 stimulează AC și cresc AMPc intracelular (59, 85). Receptorii $alfa_1$ adrenergici este posibil să inducă constricție prin inhibiție

Scanned with OKEN Scanner

a AC; efectul alfa blocanților în tratamentul astmului bronșic de efort poate fi explicat prin această acțiune (106). Beta-mimeticele, bronhodilatatoarele cele mai folosite în clinică, acționează prin stimularea AC și creșterea AMPc intracelular. Teofilina induce și ea creșterea nivelului AMPc intracelular, deși mecanismul acestui efect nu este unanim acceptat; teofilina este probabil un antagonist al prostaglandinelor, mai degrabă decît un inhibitor al fosfodiesterazei (107).

Nivelurile crescute ale guanozinmonofosfatului ciclic (GMP-c) induc bronhoconstricție (92), dar el nu reprezintă decît unul din factorii — printre alții — al reglării complexe intracelulare a contracției mușchiului neted bronșic, neconfirmîndu-se teoria dualității — a opoziției între AMPc și GMPc (după modelul Yin-Yang).

Modularea bronhomotricității. Hiperreactivitatea bronșică

Deși mecanismul obstrucției bronșice este complex, implicînd bronhoconstricție, edem de mucoasă și hipersecreție, factorul central al acestui proces rămîne bronhoconstricția. Fibra musculară netedă bronșică este principala celulă țintă, asupra ei acționînd mecanismele modulatoare ale bronhomotricității. Mecanismele bronhoconstrictive au ca substrat efector fie inervația bronșică, fie receptorii fibrei musculare netede, asupra cărora acționează factorii umorali. În anumite limite de intensitate, acești factori modulatori realizează bronhomotricitatea fiziologică a cărei semnificație nu este pe deplin elucidată (66). Pe un arbore bronșic normal, bronhodilatatoarele scad puțin rezistența specifică bronșică și cresc în mod nesemnificativ fluxul aerian (64), spațiul mort anatomic necrescînd prea mult. În cursul bronhoconstricției, pe bronșii normale crește rezistența specifică bronșică, ventilația este stînjenită, distribuția aerului devine neomogenă, valorile VEMS scad (66). Din punct de vedere fiziologic se atribuie bronhomotricității capacitatea de optimizare a distribuției ventilației în funcție de postură și de starea de efort sau de repaus, capacitatea de menținere a unor valori optime ale spațiului mort, ale travaliului muscular respirator. Menținerea unui anumit tonus bronșic asigură și stabilitatea bronșiilor față de variațiile de tensiune intratoracică.

Mecanismele modulatorii ale activității bronșice sînt complexe (tabelul II, modificat după Leff) (59). Deși efectele fiecărui tip de inervație sau de mediator sînt relativ bine cunoscute, semnificația lor fiziologică sau patologică reprezintă încă obiectul unor incertitudini. Astfel, mecanismele patogenice ale diferitelor tipuri de astm diferă între ele.

Sistemul nervos parasimpatic este bine reprezentat în inervația bronșică prin terminațiile nervului vag. Filetele vagale inervează trei tipuri de receptori: *1)* de tensiune (implicați în reflexul Hering-Breuer), *2)* de iritație, *3)* tip J (alveolari nociceptivi juxtacapilari foarte probabil implicați în mecanismul dispneii din edemul pulmonar) (39). Pentru patogenia astmului bronșic receptorii de iritație joacă un rol important, fiind probabil cei stimulați după leziunile de epiteliu bronșic, descuamarea celulelor epiteliale determinînd demascarea și stimularea lor. Factorii stimulatori ai receptorilor de iritație pot fi: stimuli chimici (prin poluanți atmosferici), ozonul inhalat (bine cunoscut ca agent iritant bronhoconstrictor), și probabil infecția bronșică

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

REGLAREA NEUROUMORALĂ A TONUSULUI MUSCULATURII NETEDE BRONȘICE (DUPĂ LEFF 1982)

Sistem	Efecte	Bronhii inervate	Receptori umorali
Colinergic (n. vag)	constrictor	— primele 6 generații	
Agenți colinergici	constrictor	—	întregul arbore bronșic
Histamina (H)			
H_1	constrictor	—	eliberat de mastocite; concentrația tisulară de H crește de la trahee spre periferie
H_2	poate inhiba parțial eliberarea de H din mastocite; de aici posibil efect de dilatație	—	
Simpatic			
alfa	constrictor	— primele 6 generații	— constricție semnificativă după betablocadă; semnificație în căile aeriene distale neclară
$beta_2$	dilatator	— primele 6 generații	— receptorii sînt pe întregul arbore bronșic
		— fără importanță majoră	— determină dilatația importantă
purinergic	dilatator	— acțiune probabilă semnificativă pe rezistența bronșică	

sau modificările induse de ea. Histamina din lumenul bronșic poate și ea stimula acești receptori, cărora li se atribuie un rol important în bronhospasmul reflex (66). Reacțiile vagale care induc crize bronhoconstrictoare la astmatici sînt binecunoscute. Semnificația receptorilor colinergici distribuiți pe întregul arbore bronșic este însă neclară, deoarece agonistul fiziologic — acetilcolina nu circulă pe cale umorală.

Sistemul nervos simpatic este reprezentat de fibre adrenergice care inervează primele șase generații bronșice. Stimularea prin catecolaminele circulante a receptorilor $alfa_1$ și $afla_2$ determină bronhoconstricție. În timp ce stimularea electrică a fibrelor simpatice are doar un efect slab inhibitor al bronhoconstricției vagale, receptorii de tip beta — aproape exclusiv de tip $beta_2$ — determină la nivelul bronhiilor o dilatație importantă. Cum există o distribuție a receptorilor $beta_2$ pe toată întinderea arborelui bronșic, stimularea beta (prin epinefrina circulantă) reprezintă cel mai important sistem bronhodilatator fiziologic. În timp ce stimularea directă a fibrelor simpatice are efecte minore, stimularea umorală a fibrelor $beta_2$ este extrem de activă. Administrarea de alfablocante inhibă semnificativ astmul bronșic de efort (106).

O importantă acțiune dilatatoare asupra arborelui bronșic o exercită și un sistem de fibre inhibitorii neadrenergice și necolinergice. Studiile lui Richardson (86) au arătat rolul lor important de relaxare a musculaturii ne-

Scanned with OKEN Scanner

tede bronșice. Mediatorul acestui sistem este o purină, ceea ce conferă și numele acestui sistem (inhibitor purinergic). Acest sistem poate fi stimulat prin excitare mecanică a mucoasei laringiene (101). Bronhodilatația, ce rezultă din această stimulare, poate fi inhibată de blocante ganglionare (hexametonium), dar nu de betablocante.

În ultimii ani a fost descris și un reflex de axon necolinergic cu efect constrictor (Widdicombe, 1984), acesta fiind stimulat atît neurogen, cît și prin intermediul unor mediatori ai inflamației sau prin agenți iritanți. Mediatorul său este substanța P, polipeptid cu efecte bronhoconstrictive, de inducere a edemului de mucoasă și a hipersecreției bronșice. Faptul că în final provoacă și degranularea mastocitară, face ca acestui sistem reflex să i se acorde și un loc proeminent în rîndul factorilor patogeni ai reacțiilor astmatice.

Histamina eliberată în cea mai mare măsură prin degranularea mastocitară, are efecte prin receptorii histaminergici H_1 și H_2. În timp ce stimularea H_1 induce rapid bronhospasm puternic, stimularea H_2 are efect de limitare a degranulării mastocitare, avînd un *rol feedback* negativ (59, 108). Rolul histaminei în inducția bronhospasmului este conceput în două moduri diferite: teoria „directă" atribuie histaminei un rol bronhoconstrictor direct asupra fibrei musculare netede, în timp ce teoria „indirectă" atribuie bronhoconstricția terminațiilor nervoase vagale bronșice. Efectul H_2 reprezintă un mecanism *feedback* important de limitare a eliberării de histamină. Cerrina (13) a demonstrat însă că răspunsul in vivo și in vitro a bronhiilor normale sau patologice (astm bronșitic) la histamină este variabil în limite largi; concluzia care se desprinde din majoritatea studiilor este că o histamină reprezintă doar o verigă (deși importantă) în constelația factorilor ce controlează motilitatea bronșică și reprezentînd în același timp agenți patogenetici ai astmului bronșic.

Cunoașterea mecanismelor modulatorii ale bronhomotricității a permis elaborarea mai multor teorii asupra substratului hiperreactivității bronșitice. Astmaticii răspund prin bronhoconstricție la doze mult mai mici de histamină sau agenți colinergici administrați prin inhalație. Acest prag scăzut de excitabilitate a fost atribuit: *1)* unei hipertonii vagale, *2)* unei hipertrofii a sistemului alfa adrenergic, *3)* unei reduceri a activității receptorilor $beta_2$ și *4)* unei distrucții a sistemului inhibitor purinergic.

Primele două teorii se sprijină pe observațiile clasice asupra dependenței astmului bronșic de reacțiile reflexe vagale și a sensibilității bolnavilor la mediatori colinergici inhalați. Pe de altă parte, într-o formă specială (astmul bronșic de efort) medicamentele alfa blocante determină o netă ameliorare a simptomatologiei bolii. Mecanismul probabil al hiperreactivității bronșice a fost atribuit unei creșteri a sensibilității receptorilor colinergici și alfaadrenergici (94).

Există noi argumente în favoarea teoriei beta blocadei relative, elaborată de către Szentivaniy (1972). Bazîndu-ne pe observația că administrarea de betablocante induce apariția bronhospasmului la astmatici, dar nu și la normali, autorul a conchis că bronhiile hiperreactive au un deficit numeric sau de sensibilitate a receptorilor $beta_2$adrenergici. Studiile din 1984 ale lui Blecher (94) au arătat prezența de autoanticorpi antireceptor $beta_2$ la 5% din copiii astmatici. Acești autoanticorpi erau prezenți la 8,8% din bolnavii cu astm bronșic sever față de numai 3,4% din cei cu formă

Scanned with OKEN Scanner

ușoară de boală. În plus, Taki și colab. (102) demonstrează că starea fosfolipidelor membranare reprezintă un factor esențial pentru menținerea funcționalității betareceptorilor la nivelul celulelor musculare netede. Activarea fosfolipidelor A_2 și C duce la degradarea fosfolipidelor membranare și la o scădere a activității betareceptorilor. Pe cobai sensibilizat la ovalbumină, folosit ca model astmatic, el arată că fosfolipaza este semnificativ mai activă în criză. Totodată fosfolipaza activată furnizează acid arahidonic (AAra) disponibil pentru generarea de mediatori pe calea ciclooxigenazei sau lipoxigenazei și tot ea furnizează inozitoltrifosfat (a se vedea fig. 1), toți promotori ai bronhoconstricției.

În urma unor studii de micromorfologie bronșică, Richardson (86) demonstrează că în bronhiile bolnavilor cu astm bronșic intrinsec (nealergic) există o scădere semnificativă a terminațiilor sistemului inhibitor purinergic. Distrugerea acestui sistem consecutiv infecțiilor severe sau repetitive bronșice ar putea reprezenta cauza hiperreactivității bronșice severe la acești bolnavi.

Pe lîngă teoriile prezentate, în ultimii ani s-au adunat argumente pentru implicarea unor mediatori în perpetuarea stării de hiperreactivitate bronșică. Astfel, leucotriena D_4 (LTD_4), administrată la normali, scade semnificativ pragul de sensibilitate la testul cu histamină și acest efect este de 3 ori mai intens la bolnavii astmatici (37). Eliberarea de cuante de LTD_4 prin stimuli specifici sau nespecifici inițiali poate modifica astfel reactivitatea bronșică bazală față de alți stimuli nespecifici, acționînd ulterior (gaze fum, frig, poluanți) sau față de alergeni mai slabi, care în condiții bazale sînt incapabili de a induce bronhoconstricție. În acest mod se explică plurialergizarea, un alergen mai puternic scăzînd pragul de reactivitate bronșică și potențînd un alergen mai slab (16). Și unele prostaglandine și PAF au proprietăți asemănătoare (94, 34). Durata efectului bronșic al acestor mediatori este de cîteva zile, ei fiind responsabili de reacția tardivă bronhospastică după stimulare alergică. Impactul eliberărilor intermitente de astfel de mediatori ar putea explica starea de hiperreactivitate bronșică a astmaticilor.

Analizînd global problema hiperreactivității bronșice, McFadden (61) ajunge la concluzia că, din punct de vedere al reactivității bronșice, astmaticii nu reprezintă o populație aparte. După cum unii neastmatici pot avea bronhospasm tranzitoriu (după infecții virotice, poluanți atmosferici) iar după cîteva săptămîni își revin, hiperreactivii bronșici reprezintă latura extremă a unei distribuții a reactivității bronșice în populație. Determinanți sînt în acest caz factorii precipitanți ai crizelor astmatice prin mecanism imunologic sau neimunologic.

Mediatorii locali ai crizei astmatice și patogenia astmului bronșic

Bronhoconstricția poate fi realizată pe două căi distincte definind astmul bronșic extrinsec și pe cel intrinsec (fig. 3) (18). În astmul bronșic extrinsec stimulul specific este cuplarea a două molecule învecinate de IgE de la suprafața mastocitului prin intermediul moleculei de antigen, ceea ce activează mastocitul, inducînd degranularea sa și eliberarea de mediatori. Această reacție imunologică implică antigenul specific (de obicei pneumoalergeni), IgE specifice fixate pe mastocite și reacția de eliberare a media-

Scanned with OKEN Scanner

torilor, cu etapele sale bine cunoscute. Factorii neimunologici precipitanți ai astmului intrinsec pot induce fie eliberarea de mediatori, fie pot acționa pe calea unui reflex vagal. Acești factori, fie antigenici, fie neantigenici, reprezintă declanșatorii crizei astmatice și, oricare dintre ei ar acționa, induc

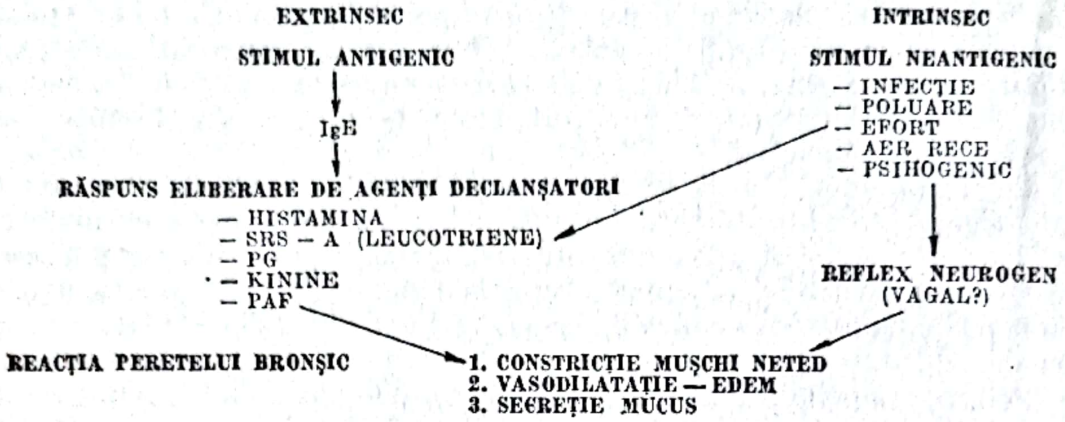


Fig. 3 — Patogeneza astmului bronșic, implicînd cele două mari căi (modificat după Daniele).

în final aceleași modificări fiziopatologice caracteristice (bronhoconstricție, edem de mucoasă, hipersecreție mucoasă bronșică și chimiotactism pentru eozinofile).

Cel mai bine cunoscut este modul în care se eliberează mediatorii prin stimularea antigenică mastocitară și care realizează o reacție de hipersensibilitate imediată de tip I (după Gell și Coombs.) O parte din mediatori sînt preformați în mastocite sau bazofile și eliberați prin exocitoză, iar alții iau naștere în mediul pericelular (fig. 4).

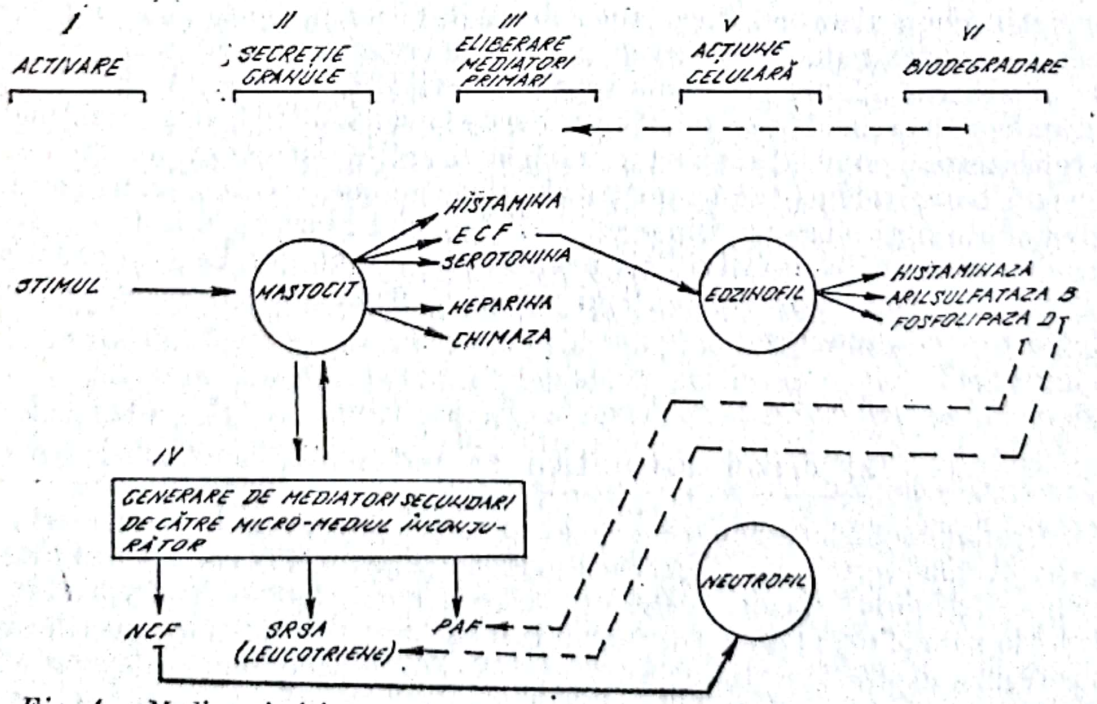


Fig. 4 — Mediatori și interacțiuni celulare în astmul bronșic (modificat după Austen).

Scanned with OKEN Scanner

Progresul cel mai mare a fost înregistrat în ultimii 5—6 ani prin identificarea originii unora dintre acești mediatori. Astfel, s-a elucidat modul în care se produce metabolizarea acidului arahidonic, generator de leucotriene (SRS—A) și prostaglandine. Alt mediator intens studiat în ultimii ani este PAF (factorul activator plachetar).

Leucotrienele Slow — reactive substance of anaphylaxis (SRS—A) a fost descrisă pentru prima dată în 1938 de Feldberg și Kellaway (78). În 1960 Broocklehurst deosebește efectul său contractil asupra mușchiului neted de cel al histaminei, prin lipsa de inhibiție, a antihistaminicelor. Efectele biologice ale SRS—A au fost bine studiate, dar o serie de lucrări efectuate între 1980 și 1982 au clarificat natura chimică a substanțelor din componența SRS—A pe care le-au numit leucotriene (LT). Azi se știe că LT sînt derivați ai acidului arahidonic (AAra) împreună cu prostaglandinele (PG) (fig. 5).

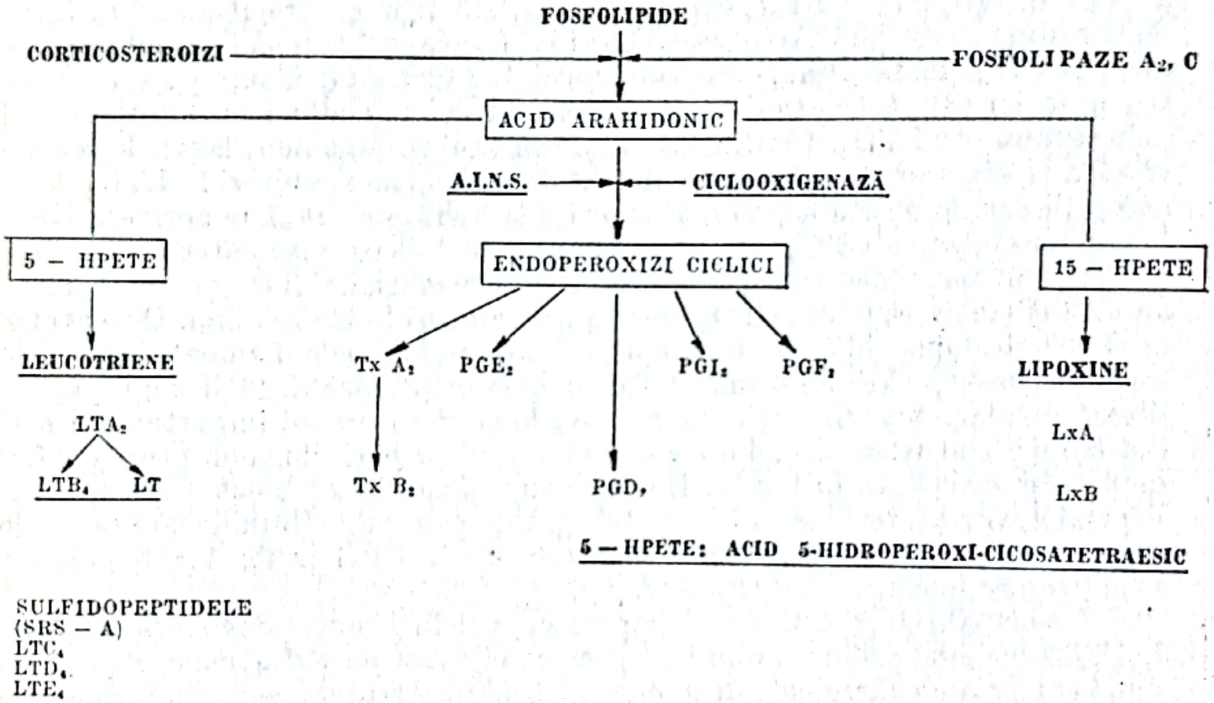


Fig. 5 — Reacțiile în cascadă și geneza produșilor de degradare ai acidului arahidonic.

Metaboliții AAra au importante efecte asupra arborelui bronșic: bronhoconstricție (Tx A_2, PGF_2, PGD_2, leucotriene sulfidopeptidice); bronhodilatație (PGE_2), reglarea agregării plachetare (Tx A_2 proagregant și PGI_2 antiagregant), vasodilatație, edem de mucoasă și exsudație plasmatică, acțiuni chemotactice (LTB_4), depresia activității celulelor „*natural killer*“ prin lipoxine (Lx). Ei contribuie și la modularea enzimatică locală (de exemplu: stimul al AC prin PGE_2 și PGI_2), formarea de peroxid, hipersecreție de mucus, indirect la modularea concentrațiilor Ca^{2+} intracelular și modularea degranulării mastocitare. Celulele capabile de a produce LT și PG sînt foarte numeroase: macrofage, limfocite, neutrofile polimorfonucleare, mastocite, celulele endoteliului capilar bronșic, celulele epiteliale bronșice, fibrele musculare netede bronșice, trombocite și eozinofile. Recent s-a demonstrat

că și macrofagele alveolare posedă receptori pentru IgE specifice și că ele sînt susceptibile după stimulare să elibereze derivați de AAra (Rankin 1982, citat de 94). Este cunoscut faptul că AAra poate fi metabolizat fie pe calea ciclooxigenazei, inducînd apariția PG și tromboxani, fie pe calea lipoxigenazei generînd LT și Lx.

LTB_4 este un slab bronhoconstrictor, dar induce obstrucție bronșică indirect, prin stimularea ciclooxigenazei, ducînd la apariția de tromboxani contractili și la influx de polimorfonucleare neutrofile cu edem și hipersecreție (34).

LT sulfidopeptidice (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sînt miotropice, acționînd mai ales asupra mușchiului neted bronșic și inducînd bronhoconstricție, fie prin intermediul stimulării formării de Tx, PGD_2 și PGF_2, fie prin acțiune directă. Astfel inhalarea LTC_4 și LTD_4 induce răspuns bronhoconstrictor atît la astmatici cît și la normali (3). De remarcat că astmaticii au un răspuns mai puternic la LTD_4 decît normalii, existînd o corelație liniară între răspunsul la metacolină și cel la LTC_4 și LTD_4; raportat însă la amplitudinea răspunsului la metacoline, efectul la normali a fost mult mai important decît la astmatici (3). Astmaticii cei mai reactivi la metacolină au avut cel mai slab răspuns la LTD_4. Griffin (37) observă același fenomen, legat de reactivitatea la histamină: astmaticii au fost de trei ori mai reactivi la LTD_4 decît normalii dar de o sută de ori mai reactivi la histamină față de normali. Kern (52) a constatat că LTD_4 este de 280 pînă la 590 de ori mai puternic bronhoconstrictor decît metacolina la indivizi neastmatici. LTD_4 și metacolina au arătat efecte aditive, LTD_4 crescînd răspunsul la metacolină. Observația că LT sulfidopeptidice induc multe din modificările fiziopatologice ale astmului bronșic (bronhoconstricția, creșterea permeabilității capilare, infiltrat celular, hipersecreție de mucus) le conferă un rol important în mecanismul crizei astmatice, dar ele sînt și candidate posibile la inducerea stării de hiperreactivitate bronșică. De remarcat și faptul că efectul LT sulfidopeptidice variază ca mecanism în funcție de calea de administrare: pe cale intravenoasă își exercită efectul prin intermediul PG și Tx, iar pe cale inhalatorie acționează direct, miotropic.

Prostaglandinele. Cel mai important rol în bronhoconstricție îl joacă PGD_2, care este cel mai abundent produs al AAra pe calea ciclooxigenazei, după stimularea alergică sau nonalergică (70). Acțiunea sa bronhoconstrictoare este de 10,2 ori mai mare decît a histaminei (4). Deși este eliberat în cea mai mare cantitate de mastocitele activate, el poate fi eliberat și de macrofagele alveolare umane (Mac Dermott, 1984). Producția de PGD_2 și PGF_2 este rapidă și apare paralel cu eliberarea de histamină mastocitară. PGD_2 este sinergic ca acțiune cu alți mediatori ai inflamației (Austen, 1984) și poate induce eliberarea altor mediatori (Lichtenstein, 1984); el potențează reactivitatea la histamină și metacolină (28). Aceste proprietăți conferă PGD_2 un rol semnificativ în bronhoconstricția consecutivă stimulării cu un alergen. Acțiunea sa este predominantă pe bronșii mari, efectul pe bronșiile mici fiind insuficient clarificat (34).

Cercetările ultimilor ani au evidențiat și efectul inductiv inflamator la nivelul bronșiilor al acidului 15-hidroxieicosatetraenoic (15—HETE) cu stimulare concomitentă a secreției de mucus (47).

Studiul mediatorilor, metaboliți ai AAra a fost realizat în clinică prin efectuarea fibrobronhoscopiei cu spălătură bronșică și studierea celulelor

Scanned with OKEN Scanner

rezultate precum și a conținutului în mediatori al lichidului de spălătură (70). Studii *in vitro* privind modularea eliberării metaboliților AAra s-au efectuat pe culturi de mastocite umane purificate, marcate cu AAra tritiat și tratate succesiv cu IgE și alergeni specifici (81). Lichtenstein și colab. au evidențiat, din cantitatea totală de trasor, o distribuție după cum urmează: PGD_2 56%, LTC_4 21%, LTB izomeri 16%, 5-HETE 2%. Indometacinul (inhibitor de ciclooxigenază) deprimă eliberarea de PGD_2. Dietilcarbamazina inhibă eliberarea de PGD_2 și histamină, probabil prin inhibiția formării LTA.

Un grup condus tot de către Lichtenstein (104) a demonstrat eliberarea de LT sulfidopeptidice la expunerea mucoasei nazale a bolnavilor cu rinită cronică alergică la aer rece, uscat.

Factorul activator plachetar (PAF) este de natură glicerofosfolipidică și are drept precursor lipide complexe membranare. Formarea sa necesită intervenția fosfolipazei A_2, care prin hidrolizarea unei molecule de acid arahidonic generează molecule de lizoPAF. Într-o fază secundară, o acetiltransferază induce acetilarea la carbonul C_2 al glicerolului molecula finală avînd și o grupare eter la carbonul C_1 (fig. 6) (76).

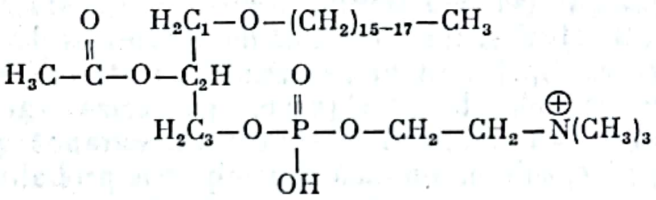


Fig. 6 — Molecula de factor activator plachetar (PAF) (după Page)

Activitatea biologică este asigurată de gruparea acetil C_2, lizo PAF fiind practic inactiv biologic. PAF nu este produs de către mastocite, în schimb o gamă largă de alte celule îl pot genera: macrofage, leucocite eozinofile, bazofile, neutrofile și mai cu seamă trombocitele. Calea de activare a acestor celule poate fi de natură variată, dar în mod cert PAF poate fi produs după stimularea specifică prin IgE cînd se produc prin mecanism în cascadă și ceilalți numeroși mediatori.

Efectele biologice ale PAF sînt complexe:

— Activare și agregare plachetară intense (independente de cele prin ADP, prostaglandine, tromboxani sau trombină).

— Efect vasodilatator sistemic și vasoconstrictor pulmonar; administrat intravenos la iepure, PAF induce un tablou clinic și biologic asemănător celui din șocul anafilactic, provocînd și o brutală și marcată creștere a permeabilității vasculare.

— Hiperreactivitate bronșică, care la cobai apare în 10 minute, dar crește progresiv în cursul unei perioade de 60 minute (77) și persistă cîteva zile. Hiperreactivitatea este nespecifică și a fost confirmată și după administrare inhalatorie la om, ceea ce include PAF printre substanțele susceptibile de a induce hiperreactivitatea bronșică astmatică (68).

La administrare intradermică, apare inițial o eritemopapulă (asemănătoare cu cea histaminică), iar tardiv se constată o infiltrație celulară bogată în leucocite neutrofile, apoi în macrofage, care se menține cîteva zile. Feno-

Scanned with OKEN Scanner

menul pare să fie similar în pulmon, unde prin spălătură bronșică se evidențiază frecvente macrofage dar și eozinofile (77). Aceste fenomene ar putea explica reacția bronșică tardivă după administrarea unor alergeni, reacție ale cărei mecanisme sînt insuficient cunoscute (21).

PAF induce și hiperplazia mușchiului neted vascular; prin analogie este suspectat a fi responsabil și de hiperplazia musculară bronșică caracterizînd astmul bronșic (68).

Ketotifenul și teofilina în doze mici reduc bronhoconstricția precoce determinată de administrarea intravenoasă de PAF, ceea ce nu reușesc să realizeze cromoglicerolul (CGDS) și cortizonicele.

Participarea celulară în mecanismele patogenice ale astmului bronșic

Rolul *mastocitului*, ca celulă centrală în geneza astmului bronșic mediat prin IgE, este cunoscut și foarte bine studiat. Prezența în număr mare a mastocitelor în spălătura bronșică a astmaticilor confirmă participarea activă a acestor celule la patogenia astmului bronșic (94). Macrofagul, posedînd și el receptori pentru IgE și fiind capabil de a produce leucotriene și PAF, este și el o celulă implicată, în mecanismul astmatic. Varietatea mare de forme clinice ale astmului bronșic (ușor, cu crize sporadice, sever și cronic) și corelarea cu modelul răspunsului cutanat și bronșic după testarea cu alergeni specifici, implică participarea probabilă a unor mecanisme multiple, în care bronhoconstricția imediată este rezultatul acțiunilor unor mediatori farmacologici (modelul este histamina), în timp ce răspunsul tardiv, implicat și în hiperreactivitatea bronșică, necesită participarea în dinamică a unor celule variate. Foarte importante în acest sens sînt leucocitele.

Polimorfonuclearele neutrofile (PMN) apar infiltrate precoce în piele la nivelul testelor cutanate specifice, fenomen ce pare prezent și în bronșii, după stimularea cu alergeni inhalatori. Activarea PMN se produce însă și în cazurile tardive ale răspunsului la alergeni. Folosind tehnica spălăturii bronșice, s-a demonstrat că numai astmaticii cu reacție dublă (precoce și tardivă) aveau PMN crescute în lichidul de spălătură la 6 ore după administrarea alergenului (49). Aceleași cercetări au arătat că factorul chemotactic al neutrofilelor (NCF) se găsește în concentrații mai mari în plasma bolnavilor cu astm sever, decît la cei cu astm în crize sporadice.

Eozinofilele au fost de mult observate în abundență în sputa, sîngele și pereții bronșici infiltrați ai bolnavilor astmatici. Rolul lor nu a fost însă totdeauna clar. Factorul eozinofilic chemotactic (ECF) este preformat și eliberat din mastocit în primul rînd după o stimulare cu alergen specific, mediat prin IgE, dar și sub stimuli nespecifici. De exemplu, poluanții atmosferici pot determina prin intermediul creării unui mediu bronșic hiperosmolar degranularea mastocitară (23). Aceasta face ca eozinofilia sanguină sau bronșică să nu fie un marker al unui proces exclusiv alergic, ea fiind nespecifică (109). Descoperirea bogatului echipament enzimatic al eozinofilului (histaminaza, arilsulfataza B, fosfolipaza D) a făcut ca inițial să se atribuie acestei celule rolul de a inactiva mediatorii primei faze a stimulării alergice, respectiv: histamina, leucotrienele (SRS-A) și PAN (fig. 5). Evi-

Scanned with OKEN Scanner

denţierea, printr-o tehnică de imunofluorescenţă, a unui produs eozinofilic, numit proteina bazică majoră (MBP) a dus la descoperirea că această substanţă induce leziuni epiteliale bronşice severe, caracteristice astmului bronşic. Acest fenomen poate explica lărgirea spaţiilor de la nivelul joncţiunilor intercelulare, ceea ce determină o creştere a permeabilităţii epiteliului; consecutiv, imunoglobulinele şi celulele inflamatorii pot migra în lumenul bronşic şi, invers, substanţele iritante sau alergenii din lumen pot avea contact cu mastocitele din submucoasă (42). De asemenea, sub influenţa unor stimuli variaţi (IgG specifică sau macrofage), eozinofilele pot produce cantităţi mari de LTC_4 (49). Factorii chemotactici pentru eozinofile acţionează sinergic cu PAF, inducînd prezenţa de eozinofile numeroase la bolnavii cu răspuns tardiv după stimulare alergenică. CGDS deprimă numărul de eozinofile din bronşiile bolnavilor astmatici, reducţie care este paralelă cu ameliorarea clinică.

Limfocitele T au rol neclar în patogenia astmului bronşic. Studiile recente sînt legate mai ales de aplicarea spălăturii bronşice şi analiza celulelor astfel recoltate. Dinamica celulelor *helper* (OKT_4) din lichidul de spălătură bronşică, practicată după stimulare cu alergen specific, susţine posibilitatea unei contribuţii a limfocitelor T la modificările fazei tardive astmatice (49). Limfocitele T par să producă limfokine cu rol în stimularea macrofagelor şi eozinofilelor. Limfocitele pot induce prin limfokine şi degranularea bazofilelor şi eliberarea de histamină de către ele (94). Limfomonocitele de la subiecţi alergici, incubate cu alergeni specifici, duc la eliberarea de leucotriene în supernatant, care generează reacţii cutanate pozitive. Inhibitorii lipoxigenazei reduc acest efect (Lech, 1984). Mecanismul este mediat prin IgE, prinse de receptori la suprafaţa acestor celule.

De remarcat că macrofagele pot activa degranularea mastocitelor şi pe cea a bazofilelor după stimul alergenic (91).

Ansamblul observaţiilor semnalate anterior pledează pentru o activă interdependenţă între diversele populaţii celulare în mecanismul astmului bronşic.

Noi aspecte etiopatogenice legate de astmul bronşic neimunologic (intrinsec)

Se ştie de multă vreme că astmul bronşic poate fi precipitat şi de stimulii neimunologici. Dintre aceştia, efectul fizic şi hiperventilaţia izocapnică reprezintă stimulii susceptibili de a precipita criza la mulţi dintre bolnavii astmatici.

Urmărind curba reactivităţii bronşice la un bolnav cu astm de efort se constată la cîteva minute după un efort fizic suficient de intens (trebuie să determine la adult o frecvenţă cardiacă de 140—150/min) apariţia crizei bronhospastice, care durează nu mai mult de 30—40 de minute (33). La unii bolnavi poate apărea şi o reacţie bronhospastică tardivă (după 5—6 ore de la efort); în general, se constată o perioadă de 2—3 ore după criză în care există o stare refractară, în sensul că un nou efort nu mai induce bronhospasm sau acesta este semnificativ mai slab.

Un ansamblu de lucrări, efectuate în 1979 de către McFadden, Ingram şi colab. (19), au argumentat o patogenie comună pentru astmul de efort

Scanned with OKEN Scanner

și cel de hiperventilație, mecanismul fiind dependent de o deperdiție calorică la nivel bronșic. Acest meeanism explică observația clasică privind efectele astmatizante mult mai intense ale hiperpneii cu aer rece și uscat față de cea cu aer cald și umed. Mecanismul enunțat explică de asemenea implicațiile climatice ale astmului bronșic și toleranță mult mai bună a astmaticilor pentru efortul de înot, decît pentru cel de alergare. Deși există încă laturi neclare ale acestui mecanism, același grup de autori (99) au adus recent noi argumente pentru susținerea ipotezei din 1979. Studiindu-se neinvaziv relația dintre fluxul aerian și schimbul respirator de căldură (curba de *single-breath temperature wash-out)* s-a demonstrat peremptoriu scăderea temperaturii pereților bronșici în funcție de frecvența ventilației și pierderea de căldură la creșterea vitezei de expir și a amplitudinii mișcărilor respiratorii.

Mecanismul local pare să fie constituit tot de eliberarea de mediatori, implicînd participarea mastocitară. Perioada refractară postcritică evocă eliberarea de mediatori, ce necesită timp pentru reformare. Kay și colab. (58) au demonstrat eliberarea de NCF *(neutrophylic chemotactic factor)* la bolnavii cu astm de efort.

Un argument suplimentar este dat și de efectul profilactic favorabil pe care CGDS îl are la acești bolnavi (114). Recent, Togias și colab. (104) au demonstrat că bolnavii cu rinită alergică, expuși la flux de aer rece și uscat, prezintă un conținut ridicat de LT sulfidopeptidice în secrețiile nazale, fenomen neobservat la indivizii sănătoși. Creșterea nivelului de LT are loc paralel cu intensitatea eliberării histaminei. Mecanismul este probabil comun cu cel din astmul bronșic de efort și de hiperventilație.

Ceilalți stimuli neimunologici susceptibili de a precipita criza de astm bronșic sînt: infecții respiratorii, poluanții atmosferici și factorii psihologici.

Infecțiile, cunoscute de mult a influența evoluția astmului bronșic, sînt incriminate a-și exercita efectele prin mai multe mecanisme (80): alergeni bacterieni inductori de IgE (nedocumentat sigur), acțiune directă pe mastocite, cu eliberare de mediatori (posibil), leziuni epiteliale bronșice cu dezgolirea receptorilor de iritație (mecanism sigur, dar nu se știe cît e de răspîndit) și inducție de IgE specifice prin anumiți viruși. De altfel virușii, prin intermediul interferonului, pot duce la activare limfocitară, cu eliberare de limfokine, ce degranulează mastocitele (94). Acest mecanism este implicat în hiperreactivitatea bronșică, consecutivă unei infecții virotice. Nu orice infecție virotică favorizează însă astmul: rhinovirusurile sînt puțin implicate (40).

Poluanții atmosferici (SO_2, NO_2, O_3, fumul de țigară) acționează fie direct pe mușchiul neted bronșic, fie prin eliberarea locală de mediatori mastocitari. Degranularea mastocitară are loc fie prin creșterea osmolarității secrețiilor bronșice (23), fie prin intermediul reflexului de axon necolinergic și a substanței P; aceasta poate induce constricție de mușchi neted, creștere de permeabilitate vasculară bronșică, creștere de secreție mucoasă și chimiotactism pozitiv pentru celule inflamatorii (67).

Uneori factorii neimunologici, de exemplu ozonul (O_3), cresc severitatea reacțiilor astmatice față de anumiți alergeni; se sugerează că leziunile epiteliale bronșice ar favoriza contactul alergeni-celule imunocompetente, ceea ce sporește producția de IgE specifice (10). Fibroscopia descoperă deseori la bolnavii cu astm bronșic intrinsec (neimunologic) și alți factori agravanți: astfel descoperirea de supurații bronșice, diskinezii de căi aeriene, aspergi-

Scanned with OKEN Scanner

loame, se dovedește utilă mai ales în acele cazuri în care evoluția astmaticului sub tratament este nesatisfăcătoare.

Se poate aprecia că mediatorii astmului bronșic intrinsec sînt în general comuni cu cei ai astmului extrinsec și strîns legați de fenomenele inflamatorii locale. Spre deosebire de astmul bronșic extrinsec, nu se cunosc la fel de bine mecanismele de eliberare a acestor mediatori. Unul dintre aspectele practice, care reflectă aceste diferențe, este că acești bolnavi nu beneficiază de aportul imunoterapiei specifice și a CGDS.

Circa 0,2% din populația astmatică generală este reprezentată de astmaticii sensibili la antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). După Szczeklik (1984), 8% din bolnavii cu astm intrinsec și 50% din cazurile cele mai severe sînt sensibili la AINS. Debutul este mai frecvent după vîrsta de 40 ani, femeile sînt mai afectate decît bărbații, există o asociație semnificativă cu sinuzita cronică și polipoza nazală, eozinofilia sanguină și rinita cronică. Bolnavii prezintă și o inexplicabilă intoleranță la alcool și majoritatea (90%) au o evoluție clinică defavorabilă, devenind corticodependenți. Existența unei corelări semnificative a acestor bolnavi cu grupul HLA-DQW_2 (spre deosebire de ceilalți bolnavi astmatici) impun această formă de astm bronșic ca un grup aparte, cu predispoziție genetică semnificativă (69). Slapke (96) constată cel mai frecvent precipitarea crizelor astmatice consecutiv prizelor de aspirină și pirazoloni. Un procent de 48% din bolnavii sensibili la AINS studiați de el nu prezentau polipoză nazală. Existau corelații semnificative și cu migrena, diabetul zaharat și urticaria.

Aspecte actuale în terapeutica astmului bronșic

Obiectivele tratamentului astmului bronșic sînt: suprimarea simptomatologiei, asigurarea unui regim de viață cît mai normal, ameliorarea maximă a ventilației și evitarea efectelor iatrogene (82). Chiar dacă ultimii 5—6 ani nu au fost martori ai unor noutăți fundamentale în terapeutica antiastmatică, progresele înregistrate sînt certe în ceea ce privește cunoașterea amănunțită a farmacodinamiei agenților terapeutici folosiți, obținerea de efecte maxime din partea fiecăruia ocolind efectele lor adverse, stabilirea unei tactici ameliorate de tratament și aplicarea în trepte a diverselor tipuri de droguri. Noii agenți bronhodilatatori, în forme ameliorate din punct de vedere al biodisponibilității, asigurînd nivele mai stabile serice, permit un control mai eficient al simptomatologiei, reducînd efectele secundare.

Metilxantinele

Cel mai important reprezentant al acestui grup, teofilina, substanță introdusă în terapeutică încă din 1922 de către Samuel Hirsch, a fost revalorificată în ultimii ani, datorită precizării farmacocineticii sale. Proprietățile teofilinei genuine sînt absolut identice cu cele ale teofilin-etilin-diaminei (aminofilin), compus care are o solubilitate hidrică ușor mărită, permițînd dizolvarea drogului la concentrațiile necesare administrării parenterale.

Grație hidrosolubilității sale, teofilina se reabsoarbe digestiv rapid și complet, rata sa de reabsorbție putînd fi discret redusă de prezența alimentelor sau a antiacidelor pe bază de magneziu. Reabsorbția rectală a teofilinei

Scanned with OKEN Scanner

înglobată în supozitoare este mai slabă. După absorbție, 60% circulă legată de proteinele plasmatice, echilibrul între concentrația serică și cea tisulară producîndu-se cam într-o oră. Parenteral, teofilina se administrează numai intravenos, în injectare lentă. Un procent de 10% din drog se elimină netransformat pe cale renală, iar restul este metabolizat hepatic (84); traversează bariera placentară și trece parțial și în laptele matern, putînd induce nervozitate a sugarului (62). Rata de metabolizare hepatică este practic constantă la același individ în decursul timpului, dar variază extrem de mult de la o persoană la alta. Timpul de înjumătățire plasmatică a drogului variază astfel de la 180 minute pînă la 540 minute. De aceea, doza de teofilină necesară atingerii concentrației plasmatice cu eficiență terapeutică variază considerabil de la un bolnav la altul în funcție de vîrstă, fumat, insuficiență cardiacă, funcție hepatică, infecții acute, și de administrarea simultană a altor droguri (107).

Principala acțiune de interes terapeutic — bronhodilatația — este proporțională cu logaritmul concentrației serice între valorile de 3 și 25 μg/ml, efectele bronhodilatatoare fiind slabe sub concentrația de 10 μg/ml, iar efectele toxice devenind semnificative peste 25 μg/ml. De aceea, nivelul eficient terapeutic este unanim acceptat între 10—20 μg/ml. Individualizarea optimă a posologiei susceptibilă de a asigura acest nivel constant plasmatic se poate face doar cu ajutorul dozărilor succesive ale teofilinemiei (prin cromatografie în fază lichidă sau prin metode imunologice). În lipsa posibilităților de evaluare a nivelului seric, se folosesc formele de posologie, care asigură nivelurile utile cu risc minim de intoxicație, urmărindu-se cu atenție apariția semnelor clinice de toxicitate.

Efectul bronhodilatator al teofilinei este de potență mijlocie (de 3—4 ori mai mic decît al betamimeticelor) cu timp de instalare a efectului optim în 45—60 minute după administrarea i.v. Alte efecte utile sînt: creșterea cu 15—20% a forței de contracție a diafragmului, creșterea transportului mucociliar, scăderea presiunii în artera pulmonară, reducerea eliberării de mediatori mastocitari, creșterea inotropismului cardiac (62). Alte efecte implică stimularea SNC și în mod deosebit a centrilor respiratori bulbari, precum și creșterea diurezei.

Reacțiile adverse sînt reprezentate de iritabilitatea psihică, anxietate, insomnie, anorexie, greață, vărsături, cefalee, palpitații, aritmii cardiace (de la extrasistole pînă la aritmii ventriculare severe). Nivelurile cele mai severe toxice (peste 40 μg/ml) induc convulsii, comă și moarte; dacă bolnavul supraviețuiește, persistă leziuni cerebrale ireversibile. Efectele toxice ale teofilinei pot fi parțial blocate prin propranolol (50). Puterea bactericidă a polimorfonuclearelor de șobolan tratat cu aminofilin scade semnificativ (73).

Mecanismele acțiunii celulare ale teofilinei sînt incomplet cunoscute. Se propun ca posibile: translocarea calciului intracelular, blocarea receptorilor adenozinei, inhibiția fosfodiesterazelor (100). Toate aceste efecte apar în experiment la concentrații peste 40 μg/ml, care la om sînt nivele toxice.

În administrare i.v. se recomandă următoarea posologie: 5 mg/Kgc ca doză de încărcare în 20—30 minute; apoi ca doză de întreținere, în perfuzie, posologii diferențiate: 0,6 mg/Kgc/oră pentru adulți fumători; 0,4 mg/Kgc/oră pentru adulți nefumători și 0,2 mg/Kg/oră pentru bolnavii cu insuficiență cardiacă sau ciroză hepatică concomitentă. Dacă bolnavul

Scanned with OKEN Scanner

a fost premedicat cu orice preparat de teofilină se recomandă ca doză de încărcare 2,5 mg/Kgc, iar apoi nivelul minim de întreținere (0,4 sau 0,2 mg/Kgc/oră).

Posologia *per os* recomandabilă este de 13 mg/Kgc/zi, nedepășind doza de 900 mg/zi, în prize fragmentate la 8 ore. Bolnavii cu insuficiență cardiacă sau ciroză hepatică nu vor primi doze peste 300—400 mg/zi. Toate posologiile, raportate la greutate, se calculează luînd în considerație greutatea ideală (la obezi). Dacă apar fenomene adverse se întrerupe administrarea de teofilină pentru cel puțin 3 ore, apoi se reia într-o posologie redusă cu 25% (toate datele de posologie sînt date după Weinberger) (107).

Fenobarbitalul și rifampicina cresc rata metabolizării teofilinei prin inducție enzimatică. Rata metabolizării teofilinei poate fi redusă prin diete bogate în hidrocarbonate, alte metilxantine în dietă (cofeină, ceai), tratamente simultane cu cimetidină, eritromicină (100).

În ultimii ani s-a extins folosirea unor preparate farmaceutice de teofilină cu eliberare digestivă susținută, care scad numărul prizelor de drog/24 ore și asigură nivele plasmatice mai stabile.

Betamimeticele bronhodilatatoare

Betamimeticele bronhodilatatoare reprezintă o clasă de substanțe folosite intensiv încă de acum 60 de ani (epinefrina și efedrina). Introducerea în uz a izoproterenolului (în perioada 1960) a redus efectele alfa-adrenergice secundare ale primelor două droguri.

Izoproterenolul, administrat prin inhalație, prezintă un efect bronhodilatator maxim, dar lipsa sa de selectivitate față de receptori face ca efectele secundare cardiovasculare de tip $beta_1$ (tahicardie, palpitații, tulburări de ritm, agravarea unei cardiopatii ischemice, moartea subită) să se manifeste din plin, cu atît mai mult cu cît durata sa de acțiune este scurtă (circa 1 oră). Betamimeticele generației noi prezintă două mari avantaje: $beta_2$ selectivitate și durată lungă de acțiune. Reprezentanții cei mai utili sînt: metaproterenolul (sau orciprenalina — durată de acțiune 4 ore) salbutamolul (albuterol), fenoterolul și terbutalina, fiecare din ele cu durata de acțiune de 6 ore (107).

Toți acești produși acționează prin stimularea adenilciclazei la nivelul mușchiului neted bronșic, ceea ce duce la creșterea AMP-c intracelular. Salbutamolul este și un puternic inhibitor al degranulării mastocitare, reducînd chiar mai mult decît cromoglicatul disodic (CGDS) eliberarea din mastocite de histamină și NCF *(neutrophilic chemotactic factor)* (45).

Toate betamimeticele reproduc fenomenul de tahifilaxie dacă sînt folosite repetitiv, de aceea ele sînt preferate pentru astmul bronșic cu crize mai puțin frecvente.

Folosirea betamimeticelor sub formă de *spray* cu eliberarea dozată a reprezentat un progres deosebit, care a plasat aceste droguri printre cele mai utile mijloace terapeutice antiastmatice. Tabelul III arată posologiile acestor produși. *Spray*-ul betamimetic, administrat întotdeauna sub formă de 2 pufuri la o priză, la interval de 2 minute în caz de crize, reprezintă metoda de elecție de tratare a crizelor ușoare sau medii de astm (75, 100, 63, 107). În forma clinică ușoară sau medie este inutilă asocierea de aminofilin

Scanned with OKEN Scanner

injectabil (25), care nu aduce surplus de bronhodilatație, ci doar efecte secundare negative (95). Numai dacă nu există răspuns după 1 oră, se trece la încărcare cu aminofilin, conform schemelor arătate anterior (25). În administrare cronică, betamimeticele-*spray* se aplică la 6—8 ore interval. La

TABELUL III

DOZAJUL BETA-MIMETICELOR-SPRAY FOLOSITE UZUAL

Substanțe	Doza pe un puf	Pufuri maxime/zi	Nume comercial
Metaproterenol	0,75 mg	10—12	Astmopent, Alupent
Fenoterol	0,2 mg	6—8	Berotec
Terbutalina	0,5 mg	6—8	Bricanyl
Salbutamol	—	6—8	Ventolin

aceste doze, efectele lor cardiovasculare, chiar în administrare de lungă durată, sînt minime. Lipsa de răspuns la betamimetice constituie unul din semnele instalării stării de rău astmatic.

Recent s-a introdus în terapeutică un nou produs betamimetic selectiv, procaterolul, cu bună eficiență bronhodilatatoare și bine tolerat cardiovascular (53).

Administrarea pe gură a betamimeticelor bronhodilatatoare nu conferă avantaj față de administrarea inhalatorie (107), în schimb efectele secundare mai ales tremurul mîinilor) pot fi mai severe (46). Totuși, în astmul bronșic (u accese sporadice, administrarea de izoproterenol *per os* sau perlingual (Bronhodilatin, 10 mg la priză maxim 40 mg în 24 ore) sau de salbutamol constituie o alternativă, utilă uneori.

Deși medicamentele betamimetice bronhodilatatoare au reprezentat un progres important în terapia curentă a astmului bronșic, introducerea lor a marcat, inițial, o creștere a mortalității printre bolnavii tratați, fenomen atribuit excesului de automedicație. Acest risc, mai puțin prezent astăzi, poate fi evitat prin educația și instruirea bolnavilor, pentru corecta administrare a drogului în *spray*. În primul rînd, bolnavii trebuie informați asupra corectei inhalări a drogului, pentru a ajunge o cantitate suficientă în bronșii, și în al doilea rînd bolnavii trebuie învățați să nu depășească cantitatea maximă posibilă de pufuri pe zi, și în special în caz de agravare a dispneii. Lipsa de răspuns în astmul sever sau chiar inducerea stării de rău astmatic prin medicamente betasimpatomimetice este cunoscută, deși mecanismul acestui efect advers este puțin elucidat: blocarea betareceptorilor prin exces de drog, efectul vasodilatator pe circulația bronșică, cu agravarea obstrucției.

Bronhodilatatoarele anticolinergice

Distribuția de receptori colinergici de-a lungul întregului arbore traheobronșic și implicațiile reflexelor vagale în patogenia astmului bronșic justifică din punct de vedere fiziopatologic utilizarea medicației bronhodilatatoare anticolinergice.

Scanned with OKEN Scanner

Atropina, folosită de multă vreme în terapeutica antiastmatică a fost din ce în ce mai puțin utilizată, din cauza efectului său de scurtă durată și a efectelor secundare nedorite (mai cu seamă creșterea vîscozității unor secreții și așa greu de eliminat). Studiul efectuat pe bolnavi cu astm bronșic moderat-sever prezentați la un serviciu de urgență a arătat că administrarea de atropină sulfat sub formă de aerosoli nu conferă nici un avantaj semnificativ la bolnavii cu astm bronșic moderat-sever (48).

În ultimii ani au fost introduși în terapeutică doi agenți anticolinergici, care și-au confirmat valoarea antiastmatică: bromura de ypratropium (Atrovent) și nitratul de metilatropină. Ambii sînt produși de amoniu cuaternar, prezintă o mică reabsorbție locală, de aceea au durată de acțiune mult mai lungă și mult mai puține efecte secundare, dacă sînt administrați pe cale inhalatorie (38, 75).

În timp ce atropina sulfat, administrată inhalator, este de cîteva ori mai slabă ca bronhodilatator decît betamimeticele inhalatorii moderne, bromura de ypratropium este la fel de eficientă ca și betamimeticele în tratamentul astmului bronșic cu crize sporadice (38). Bronhodilatatoarele anticolinergice acționează puțin mai tardiv, în comparație cu betamimeticele, dar au efecte adiționale interesante: asociate cu betamimeticele, avînd în vedere mecanismele diferite ale bronhodilatației, ele pot potența și prelungi efectele acestora, contribuind benefic la tratarea bolnavilor insuficient controlați cu betamimetice plus teofilină (63).

Bromura de ypratropium se folosește ca *spray*, nu are efecte secundare semnificative chiar la doze de 20 de ori mai mari decît dozele ce produc bronhodilatație maximă. Nu afectează semnificativ vîscozitatea și *clearance*-ul secrețiilor bronșice (precum o face atropina), fiind indicată în tratamentul bolnavilor astmatici cu hipersecreție bronșică. Nu produce tremur sau tahicardie, ca betamimeticele (38). Nu inhibă eliberarea de mediatori la stimulul alergenic, deși dă bronhodilatație (45). Este eficientă în combaterea bronhoconstricției la rece și la hiperventilație izocapnică, precum și la poluanți atmosferici (38, 72). Din cauza micii sale reabsorbții după administrare inhalatorie, poate fi folosită la bolnavi cu glaucom sau cu tulburări vezicale urinare. După administrarea cronică și întreruperea bruscă, există rebound la stimularea receptorilor colinergici cu metacolină. Un avantaj suplimentar al medicamentelor anticolinergice îl constituie absența tahifilaxiei (74). Indicația majoră a lor o constituie astmul bronșic greu controlabil cu celelalte bronhodilatatoare.

Corticosteroizii

Folosirea corticosteroizilor (CS), introduși în practică încă din anii 1950, a însemnat o revoluție în tratamentul astmului bronșic, deoarece nu există formă etiopatogenică care să nu beneficieze pozitiv de efectul lor, singura excepție constituind-o astmul bronșic de efort (33). Unii bolnavi astmatici nu pot practic trăi fără a lua o formă sau alta de corticoterapie cronică. Drogurile cuprinse în această categorie sînt singurele susceptibile de a restabili sensibilitatea betareceptorilor la agoniștii bronhodilatatori. Administrați în doză suficientă sub orice formă farmacologică (prednison,

Scanned with OKEN Scanner

dexametazon, hemisuccinat de hidrocortizon, ACTH) ei restabilesc răspunsul la bronhodilatatoare încă din prima oră, iar pînă în trei ore încep reducerea producției de spută aderentă și a edemului de mucoasă, factori importanți în obstrucția din astmul bronșic.

Corticoterapia per orală este un mijloc eficient de tratament antiastmatic, dar în administrare mai lungă de 15 zile se manifestă efectele secundare negative, legate de binecunoscutele influențe metabolice, de acțiunea imunodepresoare, de inhibiția axului hipotalamohipofizocorticosuprarenal și de sindromul cushingoid iatrogen. Dozele zilnice pentru curele scurte încep de regulă de la 40 mg prednison, scăderea făcîndu-se rapid, odată cu reducerea severității acceselor astmatice. Dacă este necesară corticoterapia pentru o durată mai lungă, administrarea prednisonului în doză alternativă la 2 zile reduce mult din efectele secundare, fără însă a le anihila complet (82). Dozele mai mici de 20 mg la 2 zile reprezintă totuși o mică probabilitate de a avea vreun efect terapeutic (107). Principiul terapeutic esențial în mînuirea CS per oral este de a administra curele timp cît mai scurt, pînă la stabilizarea clinică a bolnavului (de obicei 14 zile) și în cazul în care există imposibilitatea sevrajului (cortizonodependență), de a administra cele mai mici doze, conferind un efect protectiv. Hemisuccinatul de hidrocortizon este rezervat administrării pe cale parenterală în doze adecvate (600—800 mg/zi) în urgențele severe, legate de astmul bronșic cu crize subintrante, cu dispnee continuă severă sau la instalarea stării de rău astmatic. Dacă se apreciază după 24 de ore că în continuare este nevoie de corticoterapie, se va institui tratament cu prednison sau corticosteroizi inhalatori, asociat cu hemisuccinat de hidrocortizon pentru alte 24 de ore. Nu există nici un motiv ca în administrarea per os să se administreze dexametazon în loc de prednison la bolnavii astmatici.

Cel mai mare progres al ultimilor ani în materie de corticoterapie rezidă în introducerea pe scară largă a CS administrați pe cale inhalatorie. Produșii susceptibili de a asigura o acțiune topică locală utilă terapiei antiastmatice (de tipul beclometazonului, triamcinolon-acetonidului sau a flunisolidului) au o mică reabsorbție la nivelul mucoasei bronșice, realizînd efecte antiinflamatorii locale importante, dar concentrații sanguine minime, incapabile de a induce efecte secundare semnificative și de a inhiba axul hipotalamocorticosuprarenal (82). Administrarea beclometazonului la 6 ore interval a fost dovedită la fel de eficientă ca administrarea la interval de 12 ore (65). Dozele terapeutice inhalatorii sînt de 400—800 μg/24 ore. Din păcate, beclometazonul nu este de obicei eficient decît la bolnavii cu astm bronșic de severitate moderată și este puțin probabil de a fi eficient la bolnavii cu necesar zilnic de întreținere peste 15 mg prednison (82). Folosirea beclometazonului poate însă scădea necesarul de prednison în controlul bolnavilor cu astm sever. Newhouse (75) propune în asemenea cazuri asociația prednison 0,5 mg/Kgc/zi cu beclometazon și CGDS; reducerea prednisonului pînă la sevrare în 10—14 zile poate duce la o schemă de întreținere cu beclometazon 400—800 μg/zi (8—16 pufuri în 2 prize pe zi) și bronhodilatatoare. Sybrecht (100) apreciază că folosirea corectă a tratamentului bronhodilatator

Scanned with OKEN Scanner

cu teofilină și betamimetice asociat cu corticoizi inhalatorii reduce la circa 10% numărul bolnavilor necesitînd CS per os.

Mecanismul de acțiune al CS în astmul bronșic este însă puțin cunoscut, cel mai probabil el inhibînd căile de metabolizare ale acidului arahidonic (107). CS inhibă reacțiile astmatice tardive, dar nu pe cele imediate, precum nu influențează nici testele cutanate (24). Deși s-a susținut în mod clasic lipsa de efect, a cortizonicelor asupra hiperreactivității bronșice, recent s-a demonstrat pe un grup de copii astmatici atopici scăderea sensibilității bronșice la metacolină după 7 zile de tratament cu prednison (9).

Inhibitorii degranulării mastocitare

Reprezentanții acestui grup sînt cromoglicatul disodic (CGDS) și ketotifenul.

CGDS este un produs introdus în terapeutică încă din 1968 (preparatul Intal). Mecanismul său de acțiune este necunoscut, dar se știe că este un puternic inhibitor al degranulării mastocitare, mediate prin IgE sau prin mecanism nespecific. Este mai eficient la bolnavii cu astm bronșic mediat prin IgE decît prin precipitine IgG și în mod cert nu împiedică reacția alergen — IgE (89). CGDS inhibă eliberarea de mediatori și bronhospasmul indus prin SO_2 inhalat iar inhibiția bronhoconstricției prin SO_2 este dependentă de doză (71, 72). CGDS este eficient în prevenirea astmului indus prin hiperpnee izocapnică și reprezintă un drog eficient în profilaxia astmului bronșic de efort, constatîndu-se o mai mare eficiență a tratamentului dacă se administrează cronic, sub formă de prize unice, precedînd efortul (72, 114). Eficiența sa în asociație cu betamimeticele bronhodilatatoare a determinat comercializarea CGDS în formă cu asociație fixă cu reproterolul, un betamimetic selectiv recent introdus în terapie; preparatul se numește Arane (113). CGDS se prezintă ca o pulbere albă în capsule de 20 mg care se inhalează cu ajutorul unui dispozitiv special *(spinhaler)*. Doar aproximativ a 15-a parte din pulberea unei capsule ajunge în bronșii pentru a-și exercita efectul protectiv care se instalează rapid, este maxim la 2 ore, după care scade rapid pînă la 5—6 ore, cînd este nul, aceasta impunînd posologia de 1 capsulă la 6 ore (rareori la 8 ore). CGDS este medicamentul antiastmatic cel mai puțin toxic pînă la ora actuală, el avînd un efect esențialmente profilactic (ineficient în administrare după declanșarea crizelor); are indicație principală în astmul extrinsec, fie ca medicație unică, fie dublînd terapeutica desensibilizantă, precum și în astmul de efort. Dezavantajele sînt legate de incomoditatea administrării și de prețul relativ mare de comercializare.

Ketotifenul a intrat în terapeutică în ultimii 10 ani (produsul Zaditen). Administrat per os, în doză de 1 mg/12 ore drogul are efecte de reducere a reacțiilor bronșice, nazale și cutanate, inhibă reacțiile bronșice la SO_2 și la efort (17). Reactivitatea bronșică specifică la histamină și la acetilcolină scade în cursul tratamentului susținut cu ketotifen (8, 30).

După administrarea timp de cîteva zile, drogul conferă protecție față de testele de provocare inhalatorie cu alergeni specifici pe diferite modele astmatice *in vitro*, la adulți astmatici, la copii astmatici, și la inducția crizelor prin aspirină la astmaticii cu sensibilitate aspirinică (17, 54, 110, 111). După testele de provocare alergică se produce inhibiția atît a reacțiilor imediate cît și a celor tardive (2). Comportamentul protectiv al drogului în admi-

nistrare de lungă durată conferă o ameliorare clinică semnificativă, o ameliorare a probelor ventilării în toate tipurile de astm bronșic (60% din bolnavii astmatici de diferite tipuri) dar mai ales la cei cu astm bronșic extrinsec sau în astmul asociat cu manifestări alergice ale căilor respiratorii superioare (17). Valoarea înaltă protectivă la administrarea de lungă durată s-a manifestat în unele serii pînă la 90% din bolnavi (20, 31, 60, 90). Efectul excelent protectiv s-a manifestat și la tratamentele de lungă durată la copiii cu astm bronșic care au avut o complianță foarte bună față de forma terapeutică de sirop a drogului. În cazurile medii — severe de astm necesitînd corticoterapie sau chiar în cazuri de corticodependență, doza protectivă de cortizonice poate fi redusă și în frecvente cazuri bolnavii pot fi chiar sevrați (32, 36, 51, 57).

Mecanismele de acțiune ale ketotifenului se realizează prin inhibiția eliberării și activării SRSA și a histaminei din țesutul pulmonar și din leucocitele sensibilizate; el produce, de asemenea, inhibiția degranulării mastocitare. Drogul diminuă tahifilaxia la izoprenalină (pe animalul de experiență), oferă protecție și față de efectele bronșice ale PAF inhalat (11, 17).

În administrare cronică, ketotifenul are efecte secundare minime (somnolență rapid trecătoare, uscăciune de gură la 10—15% din bolnavi). Avînd efecte protective comparabile cu CGDS, ketotifenul beneficiază de marele avantaj al administrării per os, crescînd comoditatea tratamentului la copii și vîrstnici, la un preț de comercializare sensibil mai mic.

Inhibitorii canalelor de calciu

Efectul bronhoconstrictor determinat de diverși stimuli implică influx transmembranar de Ca^{2+}, care poate varia în funcție de intensitatea stimulului (99). Studii pe fragmente de bronșii, prelevate după exereze pulmonare la astmatici au arătat că nifedipina inhibă bronhoconstricția, provocată de leucotrienele C_4 și D_4, PGF_2 și potasiu (55).

Alte studii experimentale au demonstrat proprietățile inhibitorii ale nifedipinei și verapamilului — în concentrații relativ slabe — asupra eliberării de SRS-A, de către fragmente de parenchim pulmonar uman pasiv sensibilizat, fără modificarea semnificativă a eliberării de histamină. La concentrații mai mari, verapamilul inhibă de asemenea și eliberarea de histamină. Aceste date sugerează că sînt mai sensibile la acțiunea blocanților de calciu, canalele de calciu implicate în biosinteza și eliberarea de SRS-A, decît cele reglînd eliberarea de histamină.

Nifedipina și verapamilul au fost utilizate în studii clinice în astmul bronșic, cu rezultate neconcludente sau contradictorii (27, 99). Nifedipina reduce răspunsul bronhospastic la metacolină și histamină, atît la subiectul normal cît și la astmatic, în timp ce verapamilul administrat per os este în general ineficace în inhibarea bronhoconstricției, induse farmacologic, la persoane astmatice.

Cercetări comparînd efectele nifedipinei (20 mg) și verapamilului (160 mg) pe cale orală, asupra reactivității bronșice la stimularea antigenică la astmatici, au arătat că numai nifedipina limitează bronhoconstricția (la 67% din subiecți), în timp ce verapamilul este în general ineficace. Dacă se întrebuințează, însă, verapamilul în inhalații (20 mg) — ceea ce permite o depunere importantă de drog (de ordinul a 0,5 mg) în căile aeriene — atunci

Scanned with OKEN Scanner

efectul bronhodilatator apare în 60% din cazuri. Este foarte probabil că ineficacitatea sau slaba eficienţă a verapamilului, în comparaţie cu nifedipina, să se explice prin doza insuficientă per orală, ea putînd fi corectată prin administrarea inhalatorie.

Blocanţii canalelor de calciu sînt constant eficace în prevenirea bronhoconstricţiei de efort; astfel, nifedipina sublingual şi verapamilul în inhalaţii au o eficacitate comparabilă cu cromoglicatul disodic, în prevenirea bronhospasmului indus de efort sau de hiperventilaţia izocapnică de aer rece. Mecanismul protetic al nifedipinei în astmul de efort s-ar explica prin efectul inhibitor al acesteia asupra eliberării de mediatori de către mastocite. Astfel, histaminemia creşte semnificaiv în timpul efortului sub *placebo*, dar nu sub nifedipină.

Întrebuinţarea blocanţilor de calciu în tratamentul astmului bronşic este încă într-o etapă de tatonări. Există variaţii individuale de reacţie la această clasă de medicamente şi se pare că unii subiecţi ar fi mai bine protejaţi de bronhospasmul alergic prin nifedipină, iar alţii prin verapamil. Calea de administrare constituie în acelaşi timp, un factor important, inhalarea drogului fiind neîndoielnic calea cea mai eficace. Se pare că fiecare clasă chimică de blocante de calciu se fixează pe locuri diferite ale canalelor de calciu, ceea ce lasă să se presupună o mai mare eficacitate terapeutică a combinaţiei mai multor inhibitori calcici. Este de asemenea posibil ca derivaţii mai noi, nisoldipina, nitrendipina şi nimodipina, să se dovedească cu efecte mai puternice şi mai selective, pe musculatura netedă bronşică şi pe mastocite. În prezent, inhibitorii canalelor de calciu nu sînt agenţi terapeutici de primă importanţă în criza astmatică şi în starea de hiperreactivitate a căilor aeriene, dar utilizarea lor are o puternică bază fiziopatologică, dat fiind rolul fenomenelor calciu-dependente în sinteza şi eliberarea de mediatori de către mastocitele sensibilizate, în modularea secreţiilor mucoasei traheobronşice şi în reglarea cuplării stimul-contracţie la nivelul musculaturii netede bronşice.

Tactica tratamentului astmului bronşic

Ameliorarea terapeuticii astmului bronşic este legată de progresele realizate în ultimii 10 ani în ceea ce priveşte: *a)* individualizarea tratamentului, *b)* acreditarea conceptului de tratament în trepte, *c)* folosirea unor mijloace cu mare valoare curativă şi profilactică şi efecte secundare mici sau acceptabile, cît timp sînt corect folosite.

Individualizarea tratamentului a fost posibilă prin introducerea în practica obişnuită a utilizării de către bolnavi a *peak-flow-metrelor*, dispozitive capabile de a determina starea funcţională bronşică. Prin stabilirea curbei de variaţie a funcţiei ventilatorii în cursul a 24 de ore se poate stabili variaţia circadiană a bronhotricităţii şi deci a orelor critice şi se poate caracteriza severitatea astmului, evaluîndu-se prognosticul şi nevoile terapeutice. Metoda este puţin costisitoare şi extrem de utilă (100). Pe de altă parte determinarea nivelurilor serice ale teofilinemiei asigură individualizarea dozelor de teofilină, astfel încît să se asigure concentraţii optime bronhodilatatoare, fără a atinge niveluri toxice (56). Cunoaşterea mai bună a efectelor diverselor droguri antiastmatice a permis obţinerea în mai mare mă-

Scanned with OKEN Scanner

sură a deziderатului efectelor clinice maxime cu mijloacele terapeutice cele mai adecvate, acreditînd conceptul tratamentului în trepte al astmului bronşic (12). Principal, patru trepte terapeutice sînt statuate: *1)* evitarea alergenului şi administrarea CGDS sau ketotifenului; *2)*) betamimeticele *spray; 3)* suplimentarea cu teofilină, dacă betamimeticele sînt insuficiente; *4)* corticosteroizii inhalativi sau pe cale generală, dacă treapta III nu controlează suficient simptomatologia. Opţiunea iniţială între betamimetice şi teofilină este o problemă de şcoală medicală; în Europa se întrebuinţează mai frecvent această secvenţă, pe cînd ordinea administrării este inversată în S.U.A.

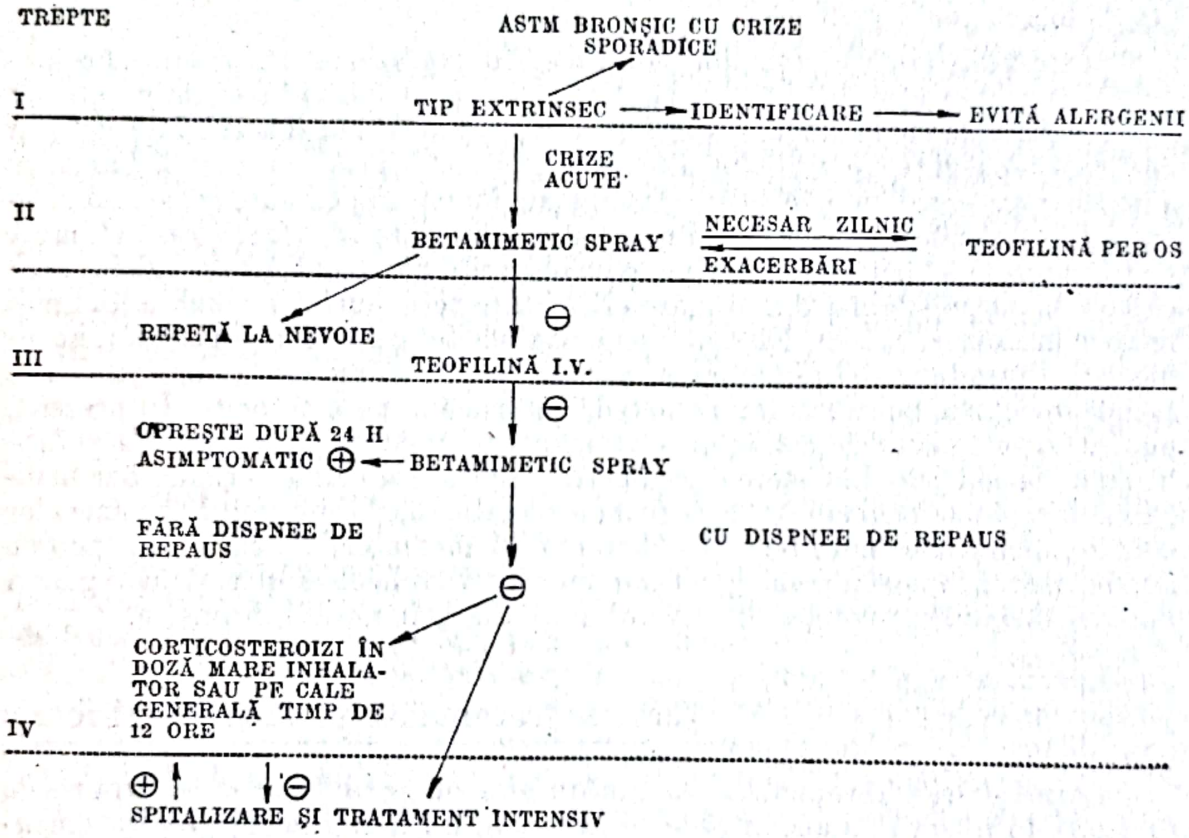


Fig. 7 — Tactica tratamentului în astmul bronşic cu crize sporadice

Modul practic în care se poate schematiza tactica tratamentului unui astmatic este prezentat în figurile 7 şi 8 (107).

Dacă examenul clinic şi testele paraclinice confirmă un astm bronşic extrinsec, se are în vedere posibilitatea unui tratament etiologic. Trebuie făcute toate eforturile pentru identificarea alergenilor şi evitarea contactului bolnavului cu ei. Imunoterapia specifică (desensibilizarea) are în vedere următoarele condiţii: *1)* imposibilitatea de a împiedica într-un mod eficient contactul bolnavului cu alergenul (alergeni ubicuitari), *2)* stabilirea cu certitudine a implicării alergenului respectiv în patogenia crizelor astmatice (necesită test de provocare); *3)* dovedirea unui mecanism imunologic mediat prin IgE (desensibilizarea este periculoasă şi uneori contraindicată la bolnavi cu mediere prin precipitine (IgG); *4)* cooperarea bolnavului într-un tratament de lungă durată; *5)* contraindicaţii generale, re-

nale, hepatice, hematologice pentru desensibilizare: *6)* existența unui alergen de bună calitate pentru desensibilizare (30).

Dacă bolnavul nu se pretează la imunoterapie specifică sau dacă aceasta este ineficientă, tratamentul se diferențiază în funcție de tipul clinic: astm acut intermitent (de obicei precipitat de alergeni cu mecanism reaginic) sau astm cronic, persistent (intrînd cel mai des în tipul etiopatogenic intrinsec).

În cazul unui *astm bronșic cu crize acute intermitente* (fig. 7) în criză se folosește ca tratament de elecție un betamimetic spray (107, 100, 14, 12). Administrarea de aminofilin i.v. în doză corectă se face doar dacă bolnavul nu răspunde la bronhodilatator betamimetic. Asociația din primul moment de aminofilin sau de un anticolinergic este deseori necesară (48, 63, 95). Dacă cele două mijloace au fost eficiente, tratamentul se oprește: dacă nu, se administrează corticosteroizi inhalatorii sau pe cale generală (în cantitate suficientă). Lipsa de răspuns în 12 ore la cortizonice sau prezența dispneei

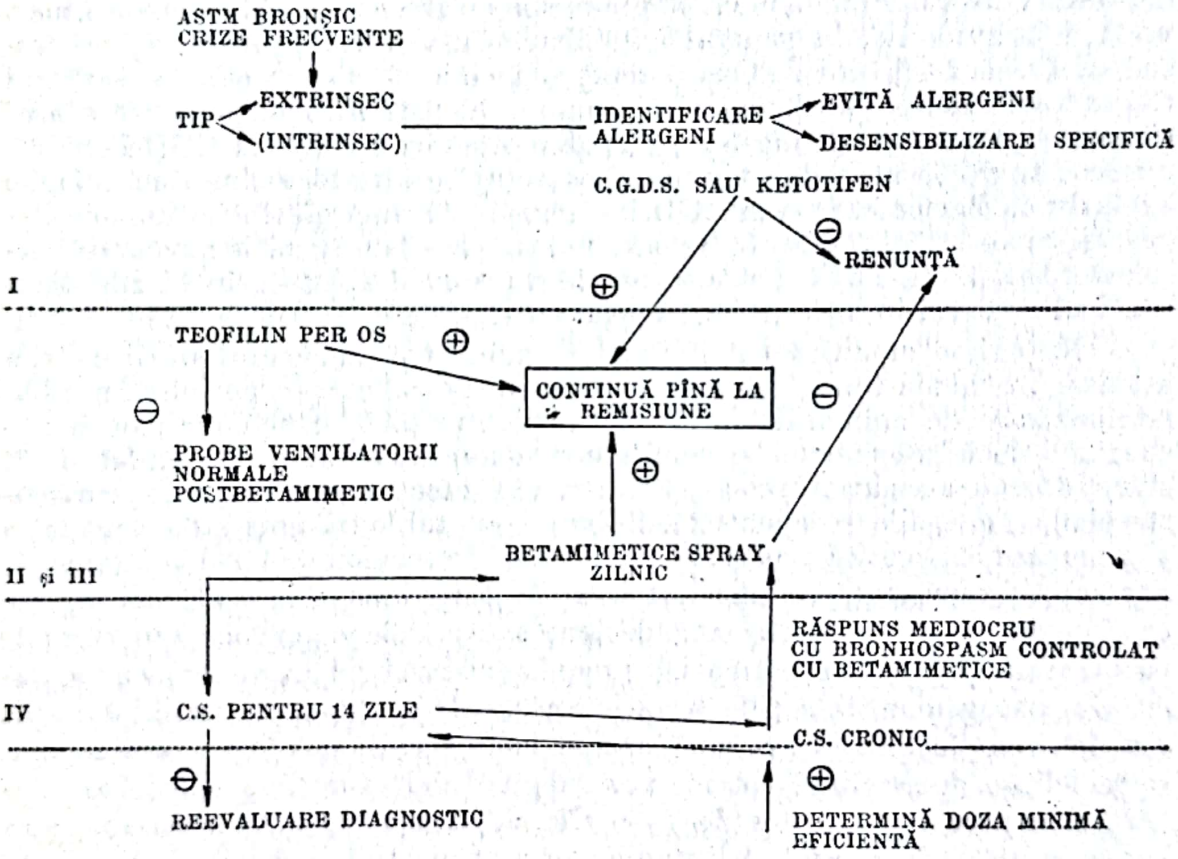


Fig. 8. — **Tactica tratamentului în astmul bronșic cu crize frecvente**

de repaus severă neinfluențată de bronhodilatatoare, este indicație expresă de spitalizare și tratament energic de obicei cu teofilină și corticosteroizi pe cale generală, ambele în doze adecvate, deoarece fără un astfel de tratament bolnavul poate evolua rapid către o stare de rău astmatic.

În cazul *unui astm bronșic cu crize frecvente* sau *cu dispnee persistentă* (fig. 8) se tentează tratament profilactic cu CGDS sau ketotifen, bolnavul fiind *în acest timp* pe o medicație de bază, conținînd teofilină per os asociată

sau nu cu betamimetice în *spray* reluate zilnic. Timpul stabilirii unei ameliorări sau nu cu CGDS sau ketotifen trebuie să fie de minimum 3 luni; dacă rezultatul este negativ, se întrerupe tratamentul.

Dacă bronhodilatatoarele nu controlează dispneea, se administrează o cură de prednison, timp de 14 zile (40 mg/zi la atac, reducînd dozele zilnice cu 10 mg la 3—4 zile). Dacă corticoterapia restabilește sensibilitatea receptorilor beta și răspunsul la bronhodilatatoare, se încearcă rapid întreruperea totală a cortizonului sub protecție de bronhodilatatoare (teofilină — betamimetice pe cale inhalatorie). Recurgerea la un tratament cu corticosteroizi se face adesea prea ușor, considerîndu-se că accesele astmatice nu sînt controlabile prin bronhodilatatoarele convenționale (teofilină și betamimetice) pe cînd în realitate medicamentele comune sînt subutilizate, ca doze și/sau ritm de administrare.

Dacă la întrerupere bolnavul se simte bine, el este tratat exclusiv cu bronhodilatatoare (teofilină — betamimetice în *spray*); în caz contrar, se determină doza minimă zilnică de prednison cu efect protectiv, care are mari variații individuale, în general administrîndu-se între 7,5—15 mg prednison/zi. După 2—3 luni de corticoterapie de mică doză se reîncepe sevrajul treptat cortizonic. Newhouse (75) propune în astmul bronșic sever o asociație de prednison 0,5 mg/Kgc/zi cu beclometazon *spray* și CGDS, cu reducerea treptată a prednisonului și controlul de durată a simptomatologiei exclusiv cu beclometazon și CGDS — terapie cu mici efecte secundare negative. Și ketotifenul (Zaditen) poate reduce pînă la dispariție nevoia de corticosteroizi. Dacă corticoterapia corectă nu reduce dispneea în 14 zile diagnosticul de astm bronșic trebuie reevaluat (fig. 8).

Nu există modificări semnificative aduse tratamentului stării de rău astmatic. Schema terapeutică necesită rehidratare, oxigen pe sondă nazală, administrare de aminofilin i.v., doze suficiente (600—800 mg/zi) de hemisuccinat de hidrocortizon și combaterea energică a factorului inductor al stării de rău astmatic (expunerea alergică, infecția, întreruperea corticosteroizilor, greșelile terapeutice). Bolnavii cu tablouri grave de ventilație și hipercapnie necesită protezare ventilatorie în servicii de terapie intensivă, dar aceștia reprezintă o minoritate. Antibioterapia este indicată ori de cîte ori infecția bronșică bacteriană declanșează crizele astmatice sau complică (suprainfecție) crize astmatice preexistente. Avînd în vedere particularitățile patogenice, infecțiile bronșice necesitînd tratament antibiotic sînt mai frecvent întîlnite la astmul bronșic intrinsec. Se pot folosi: ampicilina, tetraciclina, doxiciclina, cotrimoxazolul în dozele specifice zilnice ale fiecăruia în parte, pe durata de 7—8 zile. Eficiența lor antibacteriană este comparabilă, criteriul folosirii unuia sau a altuia ținînd seama de toleranța individală sau de considerente economice.

În cazul infecțiilor bronșice repetate — poate aplica o schemă de imunostimulare specifică cu Polidin sau Bronhodin. De curînd intrat în uz este și preparatul Broncho-vaxom, imunostimulator administrabil per os.

Astmul bronșic și sarcina. În cursul sarcinii, o treime din bolnave se ameliorează spontan, o treime au o evoluție neinfluențată, iar o treime se agravează. În astmul relativ sever, există adeseori tendința la naștere prematură. Dintre drogurile antiastmatice, se știe că teofilina la concentrații se-

Scanned with OKEN Scanner

rice de 10—20 μg/ml nu are efecte teratogene și poate fi întrebuințată în doze corespunzătoare. Betamimeticele, preferabil pe cale inhalatorie sînt permise din trimestrul II de sarcină. Prednisonul în doze mici (sub 8 mg/zi) este neteratogen și poate fi întrebuințat numai în astmul sever și în crize scurte, datorită efectelor adverse endocrine și metabolice la mamă și făt. Beclometazonul și CGDS sînt perfect tolerate și pot constitui o alternativă terapeutică. Ketotifenul nu se cunoaște ca agent teratogen, dar experiența actuală este încă insuficientă. În concluzie, în cursul sarcinii, o schemă terapeutică a astmului bronșic ar fi următoarea: în trimestrul I teofilină + beclometazon; din trimestrul II se pot introduce și betamimeticele; corticosteroizii pe cale generală pot fi întrebuințați numai pentru formele severe de astm și în cure scurte, indiferent de vîrsta sarcinii (87).

Tratamentul cu aerosoli în astmul bronșic. Folosirea aerosolilor terapeutici în astmul bronșic a căpătat o mare extensie, mai ales prin comoditatea administrării și eficiența promptă pe care o dovedesc. Se pot folosi ca *spray* betamimetice, anticolinergice sau corticosteroizi, fie individual, fie în asociație. Accesul în arborele bronșic în zonele critice bronhospastice depinde de: dimensiunile particulelor aerosolizate, debitul inspirator, frecvența respirației, capacitatea vitală, calibrul căilor aeriene, durata apneei postinspiratorii (75,112). Tehnica optimă a folosirii flaconului presurizat impune: expir maxim, agitarea prealabilă a flaconului și administrarea pufului nu din primul moment al inspirului ci după efectuarea primei treimi de inspir; în restul de inspirație profundă se inhalează aerosolul, păstrînsu-se o apnee postinspiratorie încă 10 secunde. După practicarea pufurilor se poate face gargară de spălare a faringelui. În ultimii ani se folosesc dispozitive care cresc eficiența prizelor din flacoane presurizate. Acestea se numesc „*aerochamber*" (cameră de retenție a aerosolilor prevăzută cu o valvă) sau „*breath spacer*" (simple tuburi care cresc eficiența pufului). Cu aceste dispozitive scade de 10 ori depunerea laringo-faringiană a steroizilor *spray*, sevrarea de corticoizi sistemici prin corticoizi *spray* fiind mai eficientă (105).

Cauzele de deces și terapeutica modernă în astmul bronșic. Este interesant de constatat că mortalitatea printre astmatici a rămas aproape constantă în ultima sută de ani (în jur de 1 caz la 100 000 locuitori) drogurile moderne neameliorînd semnificativ statistica. După o scurtă perioadă de creștere în Anglia anilor '60, datorită abuzului de betamimetice, mortalitatea a revenit la valorile anterioare. Cauzele de deces implică: *a)* lipsa de intervenție promptă a bolnavului și medicului în momentele precoce ale crizei; *b)* tratamentul inadecvat, datorat ignorării severității reale a stării bolnavului, fluctuațiilor bruște ale obstrucției bronșice, vitezei mari de agravare a unor crize; *c)* insuficienta supraveghere medicală a bolnavilor. Alte cauze sînt legate de sedarea excesivă, pneumotorax, administrări excesive de betablocanți, aritmii ventriculare severe la bolnavii cu hipokaliemie prin abuz de betamimetice. Analiza unor cazuri de deces în astmul bronșic a arătat în 82% din cazuri cauze evitabile, iar în 11% din cazuri decese aparent de neevitat (6). Evitarea deceselor prin astm bronșic implică o informare mai bună a bolnavilor, instruirea lor pentru caz de urgență, folosirea *peak-flow-metrelor* și informarea mai bună a medicilor asupra tratamentului corect.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. AAS K. — Bases biochimiques et immunologiques de l'asthme bronchique, Série sur l'asthme (Sandoz), 1981, 3, 3—9.
2. ADACHI M., KOBAYASHI H., AOKI N. şi colab. — Comparasion de l'effet inhibiteur şi kétotigène et du DSCG sur les réactions bronchiques à la poussière domestique, en particulier la réaction asthmatique tardive, Série sur l'asthme (Sandoz), 1985, 11, 24.
3. ADELROTH E., MORRIS M.M., O'BRYNE P.M. şi colab. — Airway responsiveness to leukotrienes C_4 and D_4 and to metacholine in patients with asthma and noormal controls, New Engl. J. Med., 1986, 315, 8, 480.
4. ARNOUX B., BENJEAN A., PAGE C.P., MORLEY J., BENVENISTE J. — Pulmonary effects of platelet activating factor in a primate are inhibited by ketotigen, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, A_2.
5. AUSTEN K.F. — Médiateurs biochimiques putatifs dans la maladie asthmatique allergique, Triangle, 1979, XIX, 213, 49.
6. BENATAR S.R. şi colab. — Asthmatodesfälle — sind sie vermeidbar? New Engl. J. Med., 1986, 314, 7, 423.
J. Med., 1986, 314, 7, 423.
7. BEN-DOV J., SUE D.Y., HAMSEN J.E. şi colab. — Bronchodilatation and attenuation of exercise-introduced bronchospasm by PY 108—068, a new calcium antagonist, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 133, 4, 116.
8. BEUMER H.M. — Bronchial reactivity in asthma to inhaled histamine during treatment with Ketotifen, Respiration, 1979, 37, 271.
9. BHAGAT R.G., GRUNSTEIN M.M. — Effect of corticosteroids on bronchial responsiveness to metacholine in asthmatic children, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, 6, 902.
10. BIAGINI R., MOORMAN J.W. şi colab. — Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 4, 719.
11. BRETZ V., MARTIN V., MAZZONI L. şi colab. — Modulation du système p-adrénergique et implications possibles dans l'action préventive du kétotifène dans l'asthme Série sur l'asthme (Sandoz), 1983, 8, 12.
12. CEGLA V.H. — Allergie und Asthma, Therapie-Woche, 1985, 35, 47, 5 465.
13. CERRINB J,. LE ROY LADURIE M., LABAT C. şi colab. — Comparison of human bronchial muscle responses to histamine *in vivo* with histamine and isoproterenol agonists *in vitro*, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 1, 57.
14. CHERNIAK RIMI — Therapy in chronic and acute asthma, Postgrad. Med., 1984, 75, 2, 87.
15. CLAUZEL A.M. CALVAYRAC P., MICHEL F.B. şi colab. — Traitement protecteur de l'asthme par le kétotifène. Série sur l'asthme (Sandoz), 1984, 9. 11.
16. COCKROFT D.W. — Mechanisms of percunial allergic asthma, Lancet, 1983, 2, 253.
17. CRAPS L. — The prophylaxis of bronchial asthma with ketotifen. Five years of clinical investigations, Acta therap., 1980, 6, 3, 1.
18. DANIELE R.P. — Pathophysiology of asthma, în: Pulmonary diseases and disorders, A.P. Fishman (ed.), McGraw-Hill Book Company, N.Y., 1980, p. 574.
19. DEAL E.C. McFADDEN R., INGRAM R.H. şi colab — J. Appl. Physiol., 1979, 4, 476.
20. DÜNGEMANN H., BORELLI S., SCHIESS W. — Behandlung saisonaler, asthmatischer beschwerden. Multizentrischen vergleich von Ketotifen und DNCG, Münch. Med. Wschr., 1980, 122, 9, 313.
21. DURHAM S.R., LEE T.H., SHAW R.J. şi colab. — Immunologic studies in allergen-induced, late phase asthmatic reactions, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 49.
22. EASTON P.A., JADUE C. şi colab. — A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2-adrenergic agent (Albuterol) and an anticholinergic agent (Ionatropium bromide), given by aerosole alone or in sequence, New Engl. J. Med., 1986, 315, 12, 735.
23. EGGLESTON P.A., LICHTENSTEIN L-M. şi colab.— Interaction between hyperosmolar and IgE mediated histamine release from basophils and mastcells, Amer. Rev. Resp. Dis, 1984., 130, 2, 86.
24. FABBRI L.M.,. CHIESMA CORONA P., DAL VECCHIO L. şi colab. — Prednisone inhibits late asthmatic reactions and the associated increase in airway responsiveness induced by toluene isocyanate in sensitived subjets, Amer. Rev. Resp., Dis., 1985, 132, 5, 1 010.

Scanned with OKEN Scanner

25. FANTA C.H., ROSSING T.H., McFADDEN E.R. — Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? Amer. J. Med., 1986, 80, 5.
26. FARRUKH J.S., SCINTO M.A. şi colab. — Leukotriene D_4 increases pulmonary vascular permeability and pressure by different mechanisms in the ravvit, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 2, 229.
27. FISH J.E., NORMAN P.S. — Effects of the calcium channel blocker, verapamil, on asthmatic airway responses to muscarinic, histaminergic and allergic stimuli, Amer Rev. Resp. Dis., 1986, 133, 5, 730.
28. FULLER R.W., DIXON C.M.S., DOLLERY C.T. şi colab. — Prostaglandin D_2 potentiates airway responsiveness to histamine and metacholine, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 133, 2, 252.
29. GIRARD J.P. — Kétotifene et hyperréactivité bronchique chez les malades asthmatiques, Série sur l'asthme (Sandoz), 1982, 6, 11.
30. GIRARD J.P. — Critères objectifs du traitement de désensibilisation des patients allergiques, Med. Hyg., 1984, 42, 6.
31. GÖBEL P. — The protective effect of Ketotifen in bronchial asthma, J. Int. Med. Res., 1978, 6, 2, 69.
32. GÖBEL P. — Efficacy and tolerability of oral ketotifen in the long-term prophylactic tretment of bronchial asthma in children, Pharmatherapeutica, 1979, 2, 3, 153.
33. GODFREY S. — Pathologie de l'asthme d'effort et de l'asthme par hyperventilation, Série sur l'asthme (Sandoz), 1985, 10, 11.
34. GOETZL E.J. — Asthma: new mediators and old problems, New Engl. J. Med., 1984, 311, 252.
35. GRABOWSKI N., MAY J.J., BERTINO J.S. şi colab. — The effect of split influenza vaccination on theophylline pharmacokinetics, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, 6, 934.
36. GRAFF-LONNERIG V., KUSOFFSKY E. — Comparison of the clinical effect of ketotifen and DSCG in polleninduced childhood asthma, Allergy, 1980, 35, 341.
37. GRIFFIN M., WEISE J.W., LEITCH A.G. şi colab. — Effects of leukotriene D on the airways in asthma, New Engl. J. Med., 1983, 308, 435.
38. GROSS N.J., SKORODIN M.S. — Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators, Amer. Rev. Resp. Dis., 1984, 129, 856.
39. GUZ A. — Control of ventilation in man with special references to abnormalities in asthma, în: Asthma: Physiology, immunopharmacology and treatment, L.M. Lichtenstein, K.F. Austen (ed.), Academic Press, New York, 1977, vol. 2, p. 211.
40. HALPERN A., EGGLESTON P.A., BEASLEY şi colab. — Exacerbations of asthma in adults during experimental rhinoviruses infection, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 5, 976.
41. HARDY C.C., ROBINSON C., HOLGATE S.T. şi colab. — The bronchoconstriction effect of inhaled prostaglandin D_2 in normal and asthmatic men, New Engl. J. Med., 1984, 311, 209.
42. HARMAN E.M. — Immunologic lung disease, Med. Clin. N. Amer., 1985, 69, 4, 705.
43. HERZOG H. — Editorial. L'asthme bronchique, Série sur l'asthme (Sandoz), 1980, 1, 3.
44. HERZOG H. — Asthma bronchiale — Versuchen und Therapie. (interview mit), Therapie-Woche, 1985, 35, 8, 799.
45. HOWARTH P.H., DURHAM S.R., LEE TH., HOLGATE S.T. şi colab. — Influence of albuterol, cromolyn sodium and ipratropium bromide on the airway and circulating mediator responses to allergen bronchial provocation in asthma, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 5, 986.
46. JENNE J.W., VALCARENGHI G. şi colab. — Comparison of tremor responses to orally administred albuterol and terbutaline, Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 4, 708.
47. JOHNSON H.G., Mc Nee M.L., SUN F.F. — 15-hydroxyeicosatetraenoic acid is a potent inflammatory mediator and agonist of canine tracheal mucus secretion, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, 6, 917.
48. KARPEL J.P., APPEL D., PRISDBART D. şi colab. — Comparasion of atropine sulfate and metaproterenol sulfate in the emergency treatment of asthma, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 133, 5, 727.
49. KAY A.B., WARDLAW A.J., CROMWELL O. şi colab. — Leucocytes and the asthma process, Allerg. Immunol., 1986, 18, 10, 27.

Scanned with OKEN Scanner

76. PAGE C.P., MORLEY J. — Le facteur d'activation plaquettaire, Série sur l'asthme, Sandoz, 1985, 10, 17.
77. PAGE C.P., MORLEY J. — Le facteur d'activation plaquettaire dans l'asthme bronchique: effets des médicaments anti-astmatiques sur les résponses induites par le PAF, Séria sur l'asthme (Sandoz), 1985, 11, 17.
78. PARKER C.W. — Prostaglandins and slow reactive substances of anaphylaxis, J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, 1, 1.
79. PAUWELS R., LAMONT H., VAN DER STRAETEN M. — Comparison betwen ketotifen and DSCG in bronchial challenge. Clin. Allergy, 1978, 8, 289.
80. PÉCOND A. — Infection et hyperréactivité bronchique Med. Hyg., 1987, 45, 165.
81. PETERS S.P., MAC GLASHAN D.W., SCHLEIMER R.P., LICHTENSTEIN L.M. şi colab. — The pharmacologic modulation of the release of arachidonic acid metabolites from purified human lung mast cells, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 2, 367.
82. PETTY T.L. — Future trends in the management of asthma and C.O.P.D., Amer. J. Med., 1985, 79, 6 A, 38.
83. PHILLIPS M.J., BARNES P.J., GOLD W.M. — Characterization of purified dog mastocytoma cells: autonomic membrane receptors and pharmacologic modulation of histamine release, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 5, 1 019.
84. RALL T.W. — The xanthines. Cap. 25, in: Goodman and Gilman. The Pharmacological basis of therapeutics, 6 th edition, Mac Millan Publishing Co., N.Y., 1980, p. 592—607.
85. RASMUSSEN H. — The calcium messenger system (first and second part), New Engl. J. Med., 1986, 314, 17, 1 094
86. RICHARDSON J.B. — The normal control of human tracheobronchial smooth muscle, in: Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment Eds. L.M. Lichtenstein, K.F. Austen., Academic Press., New York, 1977, vol. 2, 237.
87. RUEGGER M., MEDICI T.C. — Asthmatheropie in der Schwangerschaft, Dtsch. med. Wschr., 1984, 109, 19, 753.
88. SAMTER MAX (ed.) — Immunological diseases, 3 rd ed. Little, Brown and Co., N.Y., 1978.
89. SCHATZ M., PATTERSON R., FINK J. — Immunologic lung disease, New Engl. J. Med., 1979, 300, 1 310.
90. SCHUBOTZ R. — Long-term study of the protective effect of ketotigen in asthmatic patients, Proceedings of the Ketotigen workshop, VIII-th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical, Immunology, Helsinki, May 24—2 b, 1979, Excerpte Medica, Amsterdam — Oxford — Princeton.
91. SCHULMAN E;S;. LIU M.C., LICHTENSTEIN L.M. şi colab. Human lung macrophages induce histamine release from basophils and mast cells, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, 230.
92. SCHULTZ G. — Possible interrelations between calcium and cyclic nucleotides in smooth muscle, in: Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment, (Lichtenstein L.M. ed.), Cap. 5, 77—92, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1977.
93. SCHWARTZSTEIN R.S., FANTA C.H. — Administered nifedipine in chronic stable asthma: Comparison with an orally administered sympathomimetic, Amer. Rev. Resp. Dis., 1986, 134, 2, 262.
94. SHAZO R.D., SALVAGGIO J.E. — Allergie et immunologie (nouveautés), J.A.M.A. 1986, 115, 10.
95. SIEGEL D., SHEPPARD D., GELB A., WEINBERG P.F. — Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbation of asthma, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 2, 283
96. SLAPKE J., HUMMEL S. — Analgetika intoleranz bei Asthma bronchiale-Patienten, Med. akt., 1984, 10, 10, 454.
97. AMITH L.J., GREEBERGER P.A., BERNSTEIN P.R. şi colab. The effect of inhaled leukotriene D_4 in human, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 131, 368.
98. SOLWAY J., FANTA C.H. — Differential inhibition of bronchoconstriction by the calcium channel blockers, verapamil and nifedipine, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 3, 666·
99. SOLWAY J., Mc FADDEN E.R., INGRAM R.H. şi colab. — Breathing pattern affects airway wall temperature during cold air hyperpnea in humans, Amer. Rev. Resp. Dis., 1985, 132, 4, 853.

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul infecţiilor pulmonare şi pleurale cu bacterii anaerobe

O. BERCEA, J. BITTNER

1. Introducere

De 25 de ani are loc o adevărată explozie a interesului manifestat în patologia umană pentru bacteriile anaerobe. Prima semnalare a frecvenţei semnificative cu care această categorie de bacterii, neglijată după apariţia antibioticelor, intervine în etiologia infecţiilor bacteriene aparţine lui Stokes (1958), care le-a izolat în 10% din produsele patologice examinate dar cotitura decisivă a marcat-o, în acest domeniu, lucrarea lui Martin (1974) care examinînd 27 588 produse patologice a izolat anaerobi în 7 324 (49,9%) din 14 839 cu culturi pozitive. Ulterior, mai mulţi autori au constatat că şi hemoculturile conţin, în 10—20% din cazuri, bacterii strict anaerobe.

Reconsiderarea rolului anaerobilor în patologia infecţiilor s-a datorat în primul rînd îmbunătăţirii şi simplificării tehnicilor de cultivare, care au devenit, „disponibile chiar pentru laboratoare mici" (Finegold, 1975). La fel de importantă a fost însă şi creşterea *reală* a incidenţei infecţiilor bacteriene produse de bacteriile anaerobe, mai ales nesporulate. Aceasta se explică prin faptul că mai mult de jumătate din condiţiile care favorizează declanşarea infecţiei anaerobe sînt specifice perioadei actuale (Werner, 1980; Finegold, 1982). Unele din aceste condiţii sînt *iatrogene* (terapie imunosupresivă, corticoterapie, chimioterapie citostatică, antibioterapie cu aminoglicozide, splenectomie ş.a.), altele sînt *stări morbide* debilitante (diabet, cancer, intervenţii chirurgicale ş.a.) mai frecvente în prezent decît în trecut şi cu prognostic ameliorat, dar la care riscul complicaţiilor prin infecţii anaerobe creşte, datorită prelungirii duratei de viaţă.

În infecţiile respiratorii frecvenţa ridicată a izolării bacteriilor anaerobe este ilustrată de tabelul I (Sutter şi colab., 1985). Datele tabelului arată că anaerobii au o pondere majoră în unele din cele mai importante infecţii pleuropulmonare (pneumonia de aspiraţie, abcesul pulmonar, bronşiectaziile, empiemul pleural nechirurgical. După unii autori, numai pneumococul întrece anaerobii ca frecvenţă în etiologia infecţiilor bacteriene ale parenchimului pulmonar, în timp ce în empieme anaerobii se află pe primul loc (Bartlett şi colab., 1974).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

FRECVENȚA IZOLĂRII BACTERIILOR ANAEROBE ÎN INFECȚIILE PLEUROPULMONARE*

Infecție	Frecvența izolării %	Exclusiv anaerobă	Referință
Pneumonie de aspirație	93	1/2	Bartlett și colab., (1979)
	62	1/3	Lorber și Swenson (1974)
	100	1/3	Gonzales și Calia (1975)
Abces pulmonar	93	1/2—1/3	Bartlett și colab. (1974)
	85	3/4	Beerens și Tahon-Castel (1965)
Bronșiectazie	76	1/3	Bartlett si colab. (1974)
Empiem (nechirurgical)	62	1/2	Beerens și Tahon-Castel (1965)

* după Sutter, și colab. (1985)

Cum la noi în țară problema infecțiilor anaerobe ale arborelui respirator nu a fost abordată decît sporadic (Drăgușanu și colab., 1983; Bercea, 1983, 1984 ș.a.) am considerat utilă prezentarea unei sinteze a datelor de actualitate asupra acestui capitol al patologiei.

2. Probleme de etiopatogeneză

2.1. Surse de infecție

a) **Flora autohtonă.** Flora anaerobă, în special bacteriile anaerobe *nesporulate*, reprezintă flora fundamentală a cavităților naturale umane. Se consideră astăzi că în cavitatea intestinală raportul numeric între flora aerobă și cea anaerobă este de pînă la 1/10 000. În celelalte cavități disproporția este mult mai mică, dar și în salivă numărul bacteriilor anaerobe este de 3—5 ori mai mare decît al aerobilor.

În ceea ce privește frecvența diferitelor grupe de germeni anaerobi în tractul respirator superior (inclusiv căile nazale, nazofaringele, orofaringele și amigdalele), Sutter (1984) arată că genurile *Clostridium*, *Bifidobacterium* și *Lactobacillus* nu sînt prezente, *Eubacterium* este prezent neregulat, iar *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* și cocii anaerobi Gram pozitivi (*Peptococcus* și *Peptostreptococcus*) ca și cei Gram negativi (*Veillonella*) sînt de obicei prezenți.

După cum se vede, lista cuprinde germeni anaerobi nesporulați „condiționat patogeni". Potențialul patogen al anaerobilor prezintă însă particularitatea unei duble condiționări: prezența unor condiții locale de anaerobioză tisulară și un fenomen etichetat drept „slăbire a rezistenței organismului" dar care ar putea tot atît de bine să reprezinte o „creștere a virulenței microbiene". Ambele fenomene pot fi simultane și, eventual, interconditionate. Suportul material al mecanismului patogenic menționat rămîne încă neclar.

Demonstrativ în sensul celor arătate este tabloul clinic descris cu ani în urmă, care începe cu o amigdalită fugace și continuă cu o septicemie sau

Scanned with OKEN Scanner

septico-pioemie fulgerătoare, cu, determinări în diferite organe inclusiv determinarea pleuropulmonară, în care se izolează — uneori în cultura pură — fusobacterii (în special *F. necrophorum*). Această îmbolnăvire s-a demonstrat ca fiind letală, dacă nu se intervine cu o terapie urgentă și susținută (Teissier și colab., 1931; Tudor și colab., 1974).

Datele de mai sus arată că sursa infecțiilor pleuropulmonare anaerobe este aproape fără excepție endogenă, reprezentată de flora normală a căilor aerodigestive superioare și că tablourile clinice, corelate cu predominanța bacteriilor anaerobe ca factor etiologic, trebuie considerate de la bun început ca aparținînd patologiei infecțioase anaerobe și tratate în consecință.

b) **Infecții anaerobe preexistente.** Principalele tipuri de infecții ale căilor aerodigestive superioare, în care germenii anaerobi joacă rol etiologic sînt: sinuzitele cronice, otitele medii cronice, mastoiditele cronice, abcesele periamigdaliene și infecțiile bucodentare. Ultimele ocupă, datorită frecvenței lor, o poziție de prim plan în etiopatogeneza infecțiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi. Studiile bacteriologice au stabilit că bacteriile anaerobe sînt practic invariabil prezente în infecțiile odontogene semnificative (abcese, granuloame, chiste). Speciile cele mai frecvent izolate sînt: grupul *B. melaninogenicus*, peptostreptococi și peptococi. Rolul lor etiologic este demonstrat de faptul că abcesele dentoalveolare răspund favorabil la tratamentul cu metronidazol, medicament cu spectru de activitate limitat la anaerobi (Ingham și colab., 1977; Hood, 1978).

Cît privește rolul acestor procese ca surse de infecție în supurațiile pleuropulmonare cu anaerobi, examenul stomatologic sistematic evidențiază la bolnavii în cauză periodontite și gingivite cu o frecvență remarcabilă (67% din abcesele pulmonare, 44% din pneumoniile necrozante, 68% din pneumoniile cu anaerobi și 64% din empiemele pleurale) (Bartlett și Finegold, 1974). Ocazional, extracțiile dentare sau intervențiile chirurgicale stomatologice pot fi urmate de infecții pleuropulmonare cu anaerobi.

Infecțiile cu anaerobi din sfera abdominală (apendicite, peritonite, perforații apendiculare și colice, complicațiile chirurgiei colonului, neoplaziile colonului și rectului, abcesele subfrenice, abcesele hepatice ș.a.) și ale tractului genital feminin (metrite, abcese pelviene, tromboflebite ale micului bazin, piosalpinx, abcese ovariene, bartholinite, avorturile septice ș.a.) constituie de asemenea o sursă potențială de diseminare la nivelul plămînului și pleurei. După Werner (1981) în peste 50% din supurațiile intraabdominale și peritonite se izolează germeni anaerobi. Aceiași germeni pot fi frecvent izolați (pînă în 50%) în cazurile de avort septic și infecții genitale feminine.

2.2. Mecanismul vehiculării infecției

De la sursele de infecție din căile aerodigestive superioare (vezi mai sus) bacteriile anaerobe pot ajunge în tractul respirator distal prin mecanismul aspirației conținutului orofaringian și/sau gastric.

În favoarea rolului dominant, jucat de fenomenul aspirației în patogeneza infecțiilor pulmonare cu anaerobi, pledează următoarele argumente:

— flora anaerobă este flora normală predominantă a tractului respirator superior și, în consecință, ea este prezentă în orice secreție aspirată;

Scanned with OKEN Scanner

— bacteriile anaerobe sînt concentrate mai ales în aria infecțiilor peridentare, iar aceste infecții sînt regăsite la majoritatea cazurilor cu supurații pulmonare anaerobe;

— la o proporție ridicată de bolnavi există în antecedente condiții favorizante ale aspirației;

— principalii germeni anaerobi izolați în infecțiile pulmonare fac parte din flora orală normală (streptococi microaerofili, *F. nucleatum*, *B. Melaninogenicus*);

— infecțiile pulmonare cu anaerobi sînt localizate în segmentele pulmonare declive în poziția de decubit (segmentul Nelson-Fowler în decubitul dorsal și segmentul dorsal superior în decubitul lateral).

Aspirația conținutului orofaringian (și, eventual gastric) poate fi fiziologică sau patologică. Aspirația fiziologică se produce la o proporție ridicată de indivizi normali în timpul somnului (Huxley și colab., 1978). Aspirația patologică apare în stările de inconștiență (narcoză, comă, epilepsie, accidente vasculare cerebrale, intoxicații cu sedative sau opiacee ș.a.) și în tulburările de deglutiție de cauză locală (cancer esofagian ș.a.) sau neurologică (afectări ale nervilor cranieni).

Consecințele aspirației depind pe de o parte de cantitatea și calitatea germenilor aspirați, iar pe de altă parte de apărarea locală și generală a organismului. La normali apărarea bronhopulmonară (tuse, activitate mucociliară, bronhoconstricție țintită, factori imunologici umorali și celulari) asigură o epurare foarte eficace a particulelor inhalate (inclusiv microorganisme), prevenind penetrația lor în alveole și menținînd sterilitatea segmentului subglotic al tractului respirator. Chiar atunci cînd apărarea bronhopulmonară este deficitară, situație întîlnită în bronșitele cronice, puncția transtraheală pune de regulă în evidență numai bacterii aerobe, în timp ce în bronșiectazii se izolează frecvent și germeni anaerobi, ceea ce sugerează că proliferarea anaerobilor reclamă în plus condiții speciale de habitat lezional (Schreiner, 1978). Aspirația fiziologică aduce în tractul respirator cantități mici de secreție orofaringiană, al căror conținut în germeni anaerobi poate fi însă crescut la cazurile cu infecții bucodentare (vezi mai sus). Aspirația conținutului gastric (pH 2,4) în cursul narcozei produce o pneumonie chimică hemoragică, pe fondul căreia se poate dezvolta o infecție cu germeni anaerobi (Mendelsohn, 1946). În general, pneumonia secundară aspirației, indiferent de mecanismul ei, este în prezent considerată sinonimă infecției pulmonare cu anaerobi. În statistica lui Finegold, (1977) bacteriile anaerobe au fost izolate la 87% din 70 de cazuri de pneumonie de aspirație. La 41% din aceste cazuri flora anaerobă era asociată cu o floră aerobă. Asocierea florei aerobe a fost mai frecventă la cazurile în care aspirația s-a produs în spital. Doar la 138 din bolnavi s-a izolat o floră exclusiv aerobă sau facultativ aerobă. La 96% din pacienți exista în antecedente un episod de inconștiență, iar la 13% tulburări de deglutiție.

De la sursa de infecție extrapulmonară, bacteriile anaerobe pot ajunge la plămîn și pleură prin diseminare hematogenă. Analizînd 358 cazuri de infecții pleuropulmonare cu anaerobi publicate în literatură, Finegold (1977) arată ca la 77 (22%) germenii au putut fi izolați prin hemocultură, la 12 cazuri (3%) focarul primar era extrapulmonar iar la 20 (5%) existau metastaze la distanță ale focarului pleuropulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

Relativ rar infecţia pleuropulmonară poate fi rezultatul propagării pe cale limfatică sau de contiguitate a unei supuraţii cu sediul subdiafragmatic, parietotoracic sau mediastinal.

2.3 Condiţii favorizante

În general patogenitatea bacteriilor anaerobe nu se manifestă decît în contextul unui complex de condiţii favorizante (tabelul II) (Finegold, 1977; Werner, 1981).

TABELUL II

CONDIŢIILE FAVORIZANTE ALE INFECŢIILOR PLEUROPULMONARE CU GERMENI ANAEROBI*

1. Aspiraţia conţinutului cavităţii bucale
   - Stări de inconştienţă
     - Ebrietate (alcoolism)
     - Narcoză
     - Comă
     - Altele
   - Disfuncţie esofagiană (disfagie)
   - Obstrucţie intestinală (vărsături)
   - Amigdalectomie
   - Extracţie dentară
2. Infecţie anaerobă preexistentă
   - Paradontopatie
   - Infecţie faringiană
   - Otită sau mastoidită cronică
   - Infecţii ale tractului genital feminin
   - Infecţii intraabdominale
   - Endocardită bacteriană
3. Toracotomie sau plagă toracică penetrantă
4. Condiţii locale
   - Infarct pulmonar latent
   - Cancer bronşic
   - Bronşiectazie
   - Corpi străini endobronşici
5. Condiţii sistemice
   - Diabet zaharat
   - Cancer extrapulmonar
   - Corticoterapie sau terapie imunodeprimantă
   - Chimioterapie antimicrobiană anterioară

* După Finegold (1977) şi Werner (1981)

Aspiraţia conţinutului cavităţii orofaringiene este favorizată de stările de inconştienţă, tulburări de deglutiţie, obstrucţia intestinală cu vărsături repetate şi prelungite, amigdalectomie, extracţii dentare ş.a., condiţii identificate anamnestic la 55—70% din cazuri (Bartlett şi Finegold, 1974).

Infecţiile preexistente cu germeni anaerobi pot constitui punctul de plecare al supuraţiilor pleuropulmonare prin mecanismul aspiraţiei în cazul focarelor aerodigestive (bucodentare în primul rînd) sau prin cel al diseminării hematogene în cel al focarelor abdominale sau pelviene. Mai rar, infecţia se propagă transdiafragmatic (de exemplu: abcesele subfrenice).

Scanned with OKEN Scanner

Grefarea bacteriilor anaerobe este favorizată de leziunile bronhopulmonare preexistente, care crează condiţii locale de hipoxemie sau necroză. În această categorie intră: cancerul bronşic, bronşiectaziile, corpii străini endobronşici, infarctele pulmonare latente, toracotomia ş.a.

Ischemia şi necroza locală favorizează implantarea şi proliferarea bacteriilor anaerobe printr-un mecanism incomplet elucidat, în cadrul căruia nu absenţa oxigenului, ci alţi factori, par a juca rolul principal.

Toxicitatea oxigenului pentru germenii strict anaerobi este atribuită nu unei acţiuni oxidative comune, ci produselor de reacţie ale contactului bacteriilor cu oxigenul (peroxid de hidrogen, anioni de peroxid de hidrogen ş.a.). Germenii strict anaerobi se caracterizează prin deficitul de peroxid-dismutază, enzimă care intervine în formarea peroxidului de oxigen şi oxigenului din doi radicali de peroxid şi oxigen. Radicalii de peroxid liber ar reprezenta, după unele opinii, principiul toxic major pentru germenii anaerobi. Alţi autori consideră că proliferarea germenilor anaerobi depinde de potenţialul de oxidoreducere (Eh) al ţesuturilor. Dacă Eh scade sub valoarea normală de + 120 mV, anaerobii saprofiţi pot pătrunde în ţesuturi şi pot prolifera rapid. Condiţiile, care pot diminua Eh local, sînt: ischemia, frigul, edemul, traumatismele, intervenţiile chirurgicale, corpii străini, tumorile maligne. Astfel în tractul intestinal, în ţesuturile necrotice şi abcese, Eh este de —50 pînă la —250 mV. Toleranţa anaerobilor la creşterea Eh variază cu specia bacteriană şi cu pH-ul (Finegold, 1977; Werner, 1981).

Un alt factor favorizant al proliferării bacteriilor anaerobe îl poate constitui preexistenţa unei infecţii cu germeni aerobi sau facultativ aerobi. Se presupune că bacteriile consumatoare de oxigen crează un microclimat favorabil anaerobilor (scăderea Eh). În acest sens pledează faptul că în laborator bacteriile strict anaerobe nu pot fi cultivate decît în condiţii de anoxie, în timp ce culturile mixte (anaerobi+aerobi) se pot dezvolta fără îndepărtarea fizică a oxigenului. Este posibil ca în cadrul florei normale să existe asemenea relaţii „sinergistico-simbiotice", relaţii care ar putea acţiona şi în procesele patologice.

Relaţiile sinergice în patogeneză există şi între speciile bacteriene anaerobe. S-a demonstrat că anaerobii patogeni sînt mai aerotoleranţi decît cei saprofiţi şi, uneori, surprinzător de aerotoleranţi fapt care uşurează supravieţuirea şi proliferarea lor în ţesuturile lezate. Cu toate acestea, infecţiile experimentale la animal nu pot fi obţinute prin inocularea subcutană de culturi monomicrobiene de anaerobi autohtoni, ci numai cu amestecuri polimicrobiene sau cu produse biologice (raclaj al mucoasei bucale sau suspensii de materii fecale). Unele cercetări sugerează că în mixtura de specii anaerobe, una din ele joacă rolul patogen dominant (de exemplu *B. melaninogenicus*) iar „partenerii" pe cel de furnizori ai unui factor de creştere.

Perturbări ale echilibrului florei normale, favorizînd infecţiile cu anaerobi, sînt atribuite tratamentelor cu chimioantibiotice, la care flora anaerobă este parţial sau total rezistentă şi în mod special tratamentelor cu aminoglicozide. Mecanismul este selecţia speciilor anaerobe cu potenţial patogen marcat.

Dintre condiţiile generale favorizante ale infecţiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi, mai pot fi citate: diabetul zaharat, tumorile maligne (extrapulmonare), corticoterapia şi terapia imunosupresivă.

Scanned with OKEN Scanner

3. Probleme de diagnostic

3.1. Tablouri radioclinice

Tablourile radioclinice principale ale infecțiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi sînt redate în tabelul III și în figura 1.

Pneumonia cu anaerobi este o entitate morbidă, ale cărei trăsături au fost precizate după perfecționarea metodelor de recoltare a sputei (puncție transtraheală) și de izolare și identificare a bacteriilor anaerobe (Bartlett și Finegold, 1974; Finegold, 1977). Ea se caracterizează prin focare pneumonice localizate preferențial în segmentele bazale ale lobilor inferiori, fără necroză evidențiabilă radiologic, fără expectorație fetidă și cu evoluție de regulă acută, rapid influențată de tratamentul chimioantibiotic. În absența mijloacelor de evidențiere a florei anaerobe din spută, diagnosticul diferențial cu pneumoniile cu germeni aerobi este foarte dificil.

Pneumonia cu anaerobi este un stadiu premergător al abceselor pulmonare sau empiemelor pleurale. Cunoscută încă din perioada preantibiotică, acest tip de pneumonie a devenit mai frecvent în anii postbelici, datorită tratamentelor chimioantibiotice, care, aplicate precoce, jugulează procesul în faza prenecrotică.

TABELUL III

TABLOURILE RADIOCLINICE ALE INFECȚIILOR PLEUROPULMONARE CU GERMENI ANAEROBI*

Pneumonie fără empiem sau abces
Pneumonie cu empiem
Pneumonie necrozantă cu empiem
Pneumonie necrozantă fără empiem
Abces pulmonar cu empiem
Abces pulmonar fără empiem
Empiem fără afectarea parenchimului pulmonar
Abcese multiple fără empiem (embolii septice)

* după Werner (1981)

Relativ rară este forma cronică a pneumoniei cu anaerobi, care poate evolua, fără necroză, mai multe luni.

Examenul bacteriologic izolează în medie 3,7 specii bacteriene la fiecare caz corect investigat (2,8 specii anaerobe și 0,9 aerobe sau facultativ aerobe). În majoritatea cazurilor este vorba de infecții mixte (anaerobi+aerobi), mai ales în cazuistica de spital. Speciile anaerobe izolate sînt, în ordinea frecvenței: *B. melaninogenicus*, *F. nucleatum*, *Peptococcus B. fragilis*, *B. oralis* și *Clostridium*.

Abcesul pulmonar, precedat sau nu de pneumonia cu anaerobi, dă o imagine radiologică foarte caracteristică, de cavitate parenchimatoasă rotundă sau ovală, cu perete gros și nivel lichidian (imagine hidroaerică) localizată preferențial în segmentele posterioare ale plămînului. Substratul anatomic este un proces de necroză supurativ, delimitat de țesut reacțional și drenat de una sau mai multe bronșii (bronșie de drenaj). Debutul este de regulă insidios, diagnosticul fiind stabilit, în medie după două săptămîni de

Scanned with OKEN Scanner

la apariția simptomelor. Excavarea condensării pneumonice, apărute după aspirația conținutului orofaringian (vezi „Probleme de etiopatogeneză") se produce în 1—2 săptămîni. Semnul clinic caracteristic este bronhoreea purulentă, fetidă în circa 50% din cazuri.

Flora din spută este de regulă polimicrobiană (în medie 3 specii pe caz din care 2,4 anaerobe și 0,6 aerobe sau facultativ aerobe). În circa 60% flora este exclusiv anaerobă, iar în 40% mixtă. Speciile bacteriene dominante sînt: streptococii microaerofili sau anaerobi, *F. nucleatum*, *B. melaninogenicus* și *B. fragilis*. În cca 20% din cazuri există și empiem pleural.

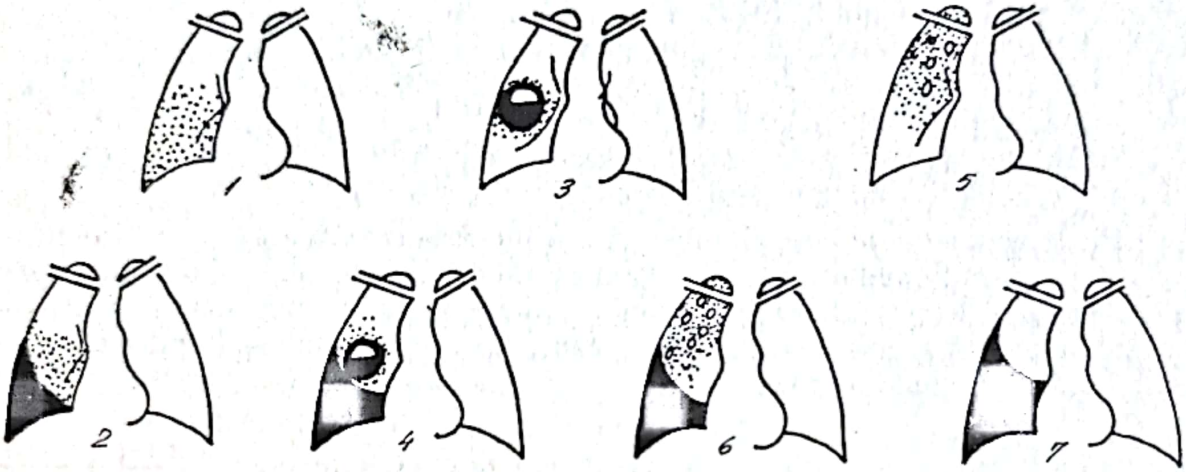


Fig. 1 — Infecțiile pleuropulmonare cu bacterii anaerobe. Tablouri radioclinice.
1 — Pneumonie cu anaerobi; *2.* — pneumonie cu empiem pleural; *3* — abces pulmonar; *4* — abces pulmonar cu empiem pleural; *5* — pneumonie necrozantă; *6* — pneumonie necrozantă cu empiem pleural; *7* — empiem pleural.

Pneumonia necrozantă (gangrena pulmonară) este forma difuză, cu focare pluricentrice de necroză, a supurațiilor pulmonare acute cu germeni anaerobi. În peste 30% din cazuri se asociază cu empiem pleural. Leziunile sînt de regulă mai extinse decît în abcesele pulmonare, iar tabloul clinic mai grav. Fetiditatea sputei sau puroiului pleural se observă la cca 60% din cazuri. Letalitatea rămîne ridicată (peste 15%), în ciuda tratamentului chimioantibiotic aplicat. Din spută și din puroiul pleural se izolează aceleași specii bacteriene ca în abcesul pulmonar.

Empiemul pleural este de regulă secundar infecțiilor pulmonare cu germeni anaerobi. Fetiditatea sputei sau puroiului pleural se observă la peste 60% din cazuri. Empiemele pleurale cu anaerobi sînt deseori multiloculate și greu de evacuat numai prin puncție pleurală. Deși mai puțin frecvente, există și empieme pleurale cu anaerobi fără leziuni parenchimatoase decelabile radiologic (empieme primitive).

Abcese pulmonare multiple se observă uneori ca urmare a infecțiilor piogene cu anaerobi cu sediul extratoracic (intraabdominal, genital etc.). Mecanismul lor patogenic este diseminarea hematogenă prin embolii septice, pornite din tromboflebitele cu germeni anaerobi (de exemplu: tromboflebitele pelvine din infecțiile tractului genital feminin). Trebuie subliniat, însă, că emboliile septice cu anaerobi pot da naștere și la abcese unice, greu de diferențiat de cele bronhogene.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Diagnostic bacteriologic

Diagnosticul bacteriologic cuprinde trei etape: recoltarea, transportul şi prelucrarea produsului patologic.

a) Recoltarea pune, în cazul infecţiilor pulmonare, probleme dificile, deoarece expectoraţia se contaminează în cursul pasajului său oral cu flora autohtonă orofaringiană. De aceea, sputa este considerată drept un material inadecvat pentru analiza bacteriologică în general şi pentru evidenţierea florei anaerobe patogene în mod special, fapt care a stimulat introducerea metodelor de recoltare, care „scurt-circuitează" pasajul oral al secreţiilor bronhopulmonare.

Bartlett şi colab. (1973) au recurs la aspiraţia transtraheală percutantă, cu ajutorul unui ac special introdus prin membrana cricotiroidiană. Cu ajutorul acestei tehnici, aplicate la 91 pacienţi încă netrataţi, prezentînd diferite afecţiuni pulmonare, autorii au evidenţiat bacterii anaerobe în 33 (36%) aspirate. La 22 pacienţi (2/3) s-au izolat exclusiv germeni anaerobi, iar la celelalte cazuri şi o floră aerobă de asociaţie. Cutter şi colab. (1985) consideră, de asemenea, că sputa expectorată nu constituie un material patologic corespunzător, datorită suprainfectării în cursul trecerii prin faringe şi gură. Din aceleaşi motive, sînt inadecvate şi probele recoltate prin bronhoscopie sau obţinute prin aspiraţie pe tub nazotraheal. Wimberley şi colab. (1979) au folosit un cateter fibrobronhoscopic telescopic de construcţie specială, care permite obţinerea unor probe de secreţie bronhopulmonară corespunzătoare pentru investigarea bacteriologică, inclusiv în vederea cercetării florei anaerobe.

Alte produse patologice acceptabile sînt cele obţinute prin toracocenteză (puroi pleural) sau puncţie transtoracică în infiltrate sau abcese pulmonare. Tubul de traheostomie poate de asemenea să fie utilizat, dar numai în momentul inserţiei, deoarece ulterior suprainfecţia este inevitabilă.

b) Problema transportului nu se referă de fapt la operaţia de transport propriu-zisă, ci la timpul pe care îl ia această operaţie.

Timpul în care bacteriile anaerobe nesporulate, expuse la oxigenul atmosferic şi neprotejate, rămîn viabile variază în limite foarte largi, după autori şi după produsul patologic respectiv. De exemplu, în lucrarea citată, Bartlett şi colab. (1974) arată că „se străduie" ca între recoltare şi însămînţare să nu treacă mai mult de 10 minute. Doi ani mai tîrziu acelaşi Bartlett (1976) a constatat că, într-un exsudat în cantitate suficientă (> 2 ml), anaerobii nesporulaţi s-au menţinut viabili 24 de ore sau mai mult. În general, într-un tampon bine îmbibat, anaerobii se menţin viabili timp de 60 de minute.

Faţă de această situaţie, diferiţi autori utilizează dispozitive speciale de transport. Acestea trebuie să satisfacă două cerinţe:

a) să asigure condiţii de anaerobioză produsului patologic transportat;

b) să nu conţină substanţe nutritive, pentru ca structura florei să nu se modifice în cursul transportului.

De regulă, condiţiile de anaerobioză se obţin prin introducerea recipientului cu produsul patologic într-un alt tub mai mare, care conţine un gaz sau un amestec de gaze, mai grele ca aerul ($H + CO_2 + N$). Un alt procedeu, foarte simplu şi practic, constă în aspirarea produsului cu un ac într-o seringă; apoi aerul se elimină complet şi acul se înfige într-un dop de cauciuc. În acest

Scanned with OKEN Scanner

sistem anaerobioza este relativă și, după cum arată Sutter și colab. (1985), această metodă nu se poate utiliza decît dacă produsul respectiv se însămînțează în 30 de minute de la recoltare.

O altă metodă, la îndemînă în țara noastră, este aceea de utilizare a mediului Cary-Blair, în care se scufundă tamponul cu produsul patologic. Metoda ar putea însă duce eventual la o sărăcire a tamponului prin difuzarea bacteriilor în mediul de transport.

Metodele de transport citate permit în general o întîrziere de cel puțin cîteva ore pînă la însămînțarea produsului patologic.

c) Analiza bacteriologică trebuie să înceapă obligatoriu cu bacterioscopia unui frotiu colorat cu Gram. După Finegold (1982), coloratia Gram „este unul din procedeele cele mai simple, cele mai rapide, cele mai importante și cele mai utile". Obținem date despre morfologia microscopică, caracterul Gram $^{+}$ sau —, iar în infecțiile mixte (cum sînt majoritatea infecțiilor pleuropulmonare cu anaerobi) despre frecvența relativă a diferitelor bacterii care intră în combinație.

Același autor arată în continuare: „Dat fiind că multe sau majoritatea infecțiilor anaerobe sînt mixte, este posibil să dureze cîteva zile sau săptămîni înainte de a fi disponibile date bacteriologice detaliate din culturi. În consecință este extrem de folositor pentru tratamentul precoce al pacienților cu asemenea infecții să avem informații disponibile prin examinarea unui frotiu colorat cu Gram".

Coloratia Gram ne este utilă și pentru indicațiile asupra setului de medii și teste, în vederea procedurii de identificare a germenilor din produsul patologic.

Înainte de a prezenta date succinte asupra diagnosticului bacteriologic sînt necesare cîteva precizări fundamentale. Principial, etapele diagnosticului bacteriologic al anaerobilor sînt aceleași ca în cazul aerobilor cu specificația că trebuie să avem în vedere necesitatea permanentă de a evita contactul aerului cu cultura bacteriană și de a menține permanent această situație în cursul perioadei de incubație. Trebuie de asemenea să avem permanent în atenție că definiția bacteriilor anaerobe este negativă, în sensul că bacteria anaerobă este acel germen care *nu crește* în condiții aerobe ci numai anaerob, pentru a evita confuzia cu anaerobii facultativi, care se adaptează la ambele tipuri de respirație (marea majoritate a germenilor patogeni). De aici, necesitatea de a se controla permanent însămînțările anaerobe prin însămînțări simultane ale aceluiași produs, pe aceleași medii, în condiții aerobe.

După cum susțin Cutter și colab. (1985), laboratoarele din teren nu sînt obligate să identifice precis speciile anaerobe, această obligație revenind centrelor de referință. Bacteriologul din teren trebuie să izoleze, să facă o identificare prezumtivă a germenilor izolați și antibiogramele acestora*.

În cazurile grave, urgente sau în infecțiile mixte (aerobi și anaerobi) bacteriologul furnizează clinicianului un diagnostic preliminar pe baza frotiului colorat cu Gram și a rezultatelor obținute pe medii selective, de obicei medii cu antibiotice aminoglicozidice.

* Procedeele de lucru, de izolare și identificare și caracterele anaerobilor patogeni sînt expuse în capitolul dedicat anaerobilor din „Tratatul de bacteriologie medicală" ed. 1985, vol. II, pag. 540.

Scanned with OKEN Scanner

Se recomandă îmbogățirea inițială în mediu lichid (mediul I sau VF) dacă flora bacteriană este săracă pe frotiul Gram dar această îmbogățire poate să ducă la prevalența unui anaerob facultativ, în special *E. coli*, în dauna *B. fragilis* sau a grupului *Fusobacterium*.

În cazul suspicionării unei infecții clostridiene (spor incolor la colorația Gram, cu diametrul transversal mai mare decît acela al corpului bacterian) se face o inactivare a produsului (încălzire la 70—80° timp de 30 minute) înainte de însămînțare pentru îmbogățire. Inactivarea omoară formele vegetative și menține sporii viabili.

Pentru *Clostridium perfringens* (și alte clostridii) se recomandă mediul Nagler cu amestec de antibiotic, iar pentru anaerobii nesporulați, mediul geloză-sînge cu glucoză 1% (acești germeni nu cresc pe geloză simplă).

Pentru *B. fragilis* se recomandă mediul puternic selectiv Bittner (1975), care permite izolarea și identificarea germenului într-o singură etapă (mediul conține geloză, sînge, glucoză, bilă, kanamicină, neomicină, streptomicină și polimixină B).

Prezentăm în continuare caracterele distinctive ale anaerobilor, în ordinea frecvenței lor în infecțiile pleuropulmonare. Ordinea frecvenței a fost luată după lucrarea lui Bartlett și colab. (1974), care au analizat 100 de cazuri de infecții pleuropulmonare.

Grupul *Fusobacterium* a fost izolat de acești autori în 35 din cele 100 cazuri. Dintre toți germenii anaerobi, acest grup are cea mai variată morfologie, datorită unei structuri incomplete a peretelui celular. Fusobacteriile apar ca bacili sau filamente subțiri sau cu aspect de fus, cu capete ascuțite *(F. nucleatum)*, cu colorație inegală, fragmentară, gram negativi dar slab colorați. Bacilii sau filamentele pot prezenta umflături pe traseul lor. Se adaugă forme sferice de diferite dimensiuni (asemănătoare cu formele L), pline sau cu vacuole sau granulații, precum și granulații libere. După Prevot și colab. (1967), prezența simultană pe frotiu a filamentelor, sferelor și bacililor asigură diagnosticul ce *Fusobacterium*. Caracterele de cultură și biochimice sînt variabile. De reținut este tendința spre dezvoltare „rough" a majorității tulpinilor.

Grupul *Bacteroides melaninogenicus* a fost întîlnit în 31 din cele 100 de cazuri. Sînt germenii anaerobi, Gram negativi, nesporulați, cu morfologia cea mai regulată, cocobacilară, cu aspect aproape cocoid. Sînt anaerobii cei mai pretențioși ca cerințe nutritive. Necesită geloză cu sînge lactat, glucozată, cu factori de creștere: hemină (sau succinat de sodiu) și menadionă. Coloniile ce se dezvoltă pe acest mediu (de obicei lent, pînă la două săptămîni) produc un pigment negru, caracteristic. Rezistă la 1000 mcg/ml kanamicină, ca și *B. fragilis*, dar se deosebește de acesta prin sensibilitatea la penicilină și lipsa de rezistență la 20% bilă.

Bacteroides fragilis a fost întîlnit în 21 de cazuri. Este una din cele mai răspîndite specii bacteriene, alcătuind flora fundamentală a intestinului. Morfologia bacteriană este aceea a unui bacil scurt, uneori cocobacilar, frecvent cu colorație bipolară, în ansamblu asemănător cu *E. coli* (de aici eroarea istorică de a considera *E. coli* ca oaspete principal al intestinului). Pe geloză sînge dă colonii tipice „smooth", iar pe mediul foarte selectiv, amintit mai sus, se dezvoltă în exclusivitate, abundent producînd o precipitare a bilei în jurul coloniilor, ceea ce permite o izolare și identificarea într-o singură treaptă, prin însămînțare directă pe acest mediu. Înnegrește mediul cu esculină. Este

Scanned with OKEN Scanner

singurul grup de germeni anaerobi, care sînt insensibili în ansamblu la penicilină și derivatele acesteia.

Cocii Gram pozitivi strict anaerobi au fost întîlniți în 34 din cele 100 de cazuri*. Grupa se împarte în genurile *Peptococcus*, care cuprinde cocii așezați în diplo, în tetradă sau în grămezi și *Peptostreptococcus*, incluzînd cocii așezați în lanțuri. Ca morfologie microscopică, nu se deosebește de speciile asemănătoare din categoria aerobilor decît printr-o morfologie și o așezare mai variabilă și mai neregulată. Caracterele de cultură sînt însă net deosebite: nu dau hemoliză și lipsesc și celelalte caractere ale cocilor Gram pozitivi aerobi.

Grupul cocilor Gram negativi (Veillonella) a fost întîlnit în 15 cazuri. Sînt coci de obicei de dimensiuni reduse, dar pot fi și mai mari, așezați izolați, în perechi sau în grămezi. O caracteristică distinctivă a acestor germeni este contrastul între dezvoltarea redusă în mediile de cultură lichide și cantitatea foarte mare de gaz pe care îl produc.

Grupul *Propionibacterium* (întîlnit în 9 cazuri) seamănă morfologic cu *C. diphtheriae:* bacili scurți, deseori curbați, măciucați, Gram-pozitivi. Este singura grupare anaerobă care produce catalază și este insensibilă în grup la metronidazol.

În sfîrșit, *Clostridium perfringens* a fost întîlnit în 5 cazuri. Este un bacil Gram-pozitiv, gros, cu capete rotunjite, de lungime variabilă, de la 1 la 4 μ (aspect caracteristic), înconjurat de capsulă în organism. Sporulează foarte rar, cu spor ovalar, subterminal. Se izolează pe mediul Nagler cu amestec de antibiotice (geloză-gălbenuș-glucoză-streptomicină-polimixină B) pe care coloniile se înconjură de un inel de opacifiere datorită acțiunii lecitinazei. Coloniile replicate în lapte turnesolat dau fenomenul numit cheag alveolar („stormy clot"). Este singura specie bacteriană, care produce ambele aceste fenomene pe mediile de cultură ceea ce asigură un diagnostic cu aceste teste.

3.3. Conduita diagnostică practică

Diagnosticul de certitudine al infecțiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi este furnizat de examenul bacteriologic, prin izolarea și identificarea agenților patogeni în produsele patologice.

Cum însă exigențele tehnice ale acestui examen sînt rareori realizabile, diagnosticul se bazează în practica de rutină pe un grup de semne de prezumție, redate în tabelul IV.

a) Identificarea anamnestică a condițiilor favorizante ale *aspirației* conținutului orofaringian (tabelul II). Dacă sînt căutate sistematic și insistent, aceste condiții pot fi găsite în peste 70% din infecțiile pleuro-pulmonare cu anaerobi. În consecință, suspiciunea de infecție cu anaerobi este justificată ori de cîte ori la un bolnav cu condiții favorizante ale aspirației apare o boală pleuropulmonară cu caracter acut (Schreiner, 1986).

b) Prezența unor focare endogene de infecție cu germeni anaerobi. Asemenea surse de infecție sînt identificate cu o frecvență remarcabilă în cavitatea bucală (infecții alveolodentare, gingivite) și, mai rar, în sinusurile feței, urechea medie, mastoidă sau orofaringe la bolnavii cu infecții pleuropulmonare anaerobe. Ele conduc la creșterea numerică a fracțiunii anaerobe a florei

* Numărul total al tulpinilor izolate întrece numărul cazurilor, deoarece într-o serie de cazuri s-au întîlnit două sau mai multe tulpini.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

DIAGNOSTICUL SUPURAȚIILOR PLEUROPULMONARE CU GERMENI ANAEROBI
SEMNE DE PREZUMȚIE*:

a)	Episod anamnestic sau stare morbidă, compatibile cu aspirația conținutului orofaringian.
b)	Prezența unor focare endogene de infecție cu anaerobi
c)	Tablou radioclinic de abces pulmonar, pneumonie necrozantă, pneumonie de aspirație și/sau empiem pleural
d)	Purulența patentă a sputei și/sau exsudatului pleural
e)	Fetiditatea puroiului**
f)	Debut subacut (insidios)
g)	Contrast între microscopie (floră mixtă, de regulă abundentă, uneori cu morfologie caracteristică) și cultura pentru germeni aerobi (sterilitate sau creștere săracă)
h)	Răspuns la chimioterapia cu metronidazol
	Confirmare: Izolarea și identificarea bacteriilor anaerobe în produsele patologice***

* Probabilitatea diagnosticului crește în cazul asocierii mai multor semne.
** Semn cvasipatognomonic.
*** Diagnostic de certitudine în empiemele pleurale (în infecțiile pulmonare numai în cazul recoltării prin metode care evită contaminarea orofaringiană: puncție transtraheală sau transtoracică, recoltare fibrobronhoscopică prin catetere „protejate").

orofaringiene normale și, implicit, la inoculări masive în caz de aspirație, accidentală sau fiziologică, a conținutului orofaringian în tractul respirator. O importanță diagnostică similară o au focarele extrapulmonare cu germeni anaerobi (intraabdominale, genitale, urinare ș.a.), care pot constitui punctul de plecare al emboliilor septice generatoare de focare pulmonare și/sau pleurale.

c-d) Tendința la necroză și supurație. Abcesul pulmonar, cu imaginea sa radiologică foarte caracteristică și bronhoreea purulentă cvasiconstant prezentă realizează un context radioclinic sugestiv pentru etiologia anaerobă a procesului, la fel ca și empiemele pleurale aparent primitive sau însoțind infecții pulmonare cu anaerobi. Un tablou la fel de evocator realizează și pneumoniile necrozante. Singurul tip de infecție cu anaerobi la care caracterul piogen este absent sau slab reprezentat este pneumonia (vezi „tablouri radioclinice").

e) Fetiditatea sputei sau puroiul pleural, prezentă în aproximativ 50% din cazuri, are valoare cvasipatognomonică, deoarece supurațiile cu germeni aerobi nu sînt generatoare de fetiditate. Se admite în prezent că fetiditatea unor procese supurative, atribuită în trecut colibacililor, este în realitate datorită germenilor anaerobi asociați. În cazuri rare, fetiditatea este rezultatul contaminării sputei prin secrețiile orofaringiene fetide (de exemplu gingivite cu anaerobi), situație de regulă clarificată prin examenul atent al cavității bucale. Fetiditatea sputei este însoțită și de fetiditatea respirației („halenă fetidă"). La bolnavii examinați după aplicarea antibioticelor, fetiditatea poate lipsi. Prezența ei în faza de debut poate fi însă stabilită deseori prin anamneză bolnavilor și interogatoriul anturajului acestuia.

Trebuie subliniat, însă, că absența fetidității nu exclude infecția cu anaerobi, unele specii (de exemplu streptococii microaerofili și anaerobi) producînd supurații nefetide. Fetiditatea pare legată de procesul necrotic-supurativ, ceea ce explică absența ei în pneumoniile cu anaerobi.

f) O trăsătură clinică particulară a infecțiilor pleuropulmonare cu anaerobi (cu excepția pneumopatiilor de aspirație) este debutul subacut sau

Scanned with OKEN Scanner

cronic al bolii, care, înainte de a determina manifestări percepute de bolnav ca îmbolnăvire patentă, evoluează „indolent" 1—2 săptămîni sau chiar mai mult. Această evoluţie iniţial insidioasă tinde să diferenţieze infecţiile pleuropulmonare cu anaerobi de cele produse de majoritatea germenilor aerobi sau facultativ aerobi.

g) Examenul bacteriologic de rutină poate sugera infecţia cu bacterii anaerobe evidenţiind contrastul dintre microscopie, care evidenţiază o floră bogată, mixtă, uneori cu aspecte morfologice caracteristice (bacili gram-negativi fuziformi, pleomorfism, coloraţie bipolară) şi cultura în aerobioză, care rămîne sterilă sau săracă în colonii.

h) În caz de incertitudine, răspunsul la tratamentul cu metronidazol, medicament al cărui spectru de activitate este limitat la bacteriile aerobe, poate preciza un diagnostic *ex juvantibus*.

4. Probleme de terapeutică

Antibiochimioterapia ocupă o poziţie centrală în tratamentul infecţiilor cu anaerobi în general şi al celor pleuropulmonare în special. Achiziţiile noi în acest domeniu se referă la studiul chimiosensibilităţii germenilor, la selecţia medicamentelor active în tratamentul grupului menţionat de infecţii şi la perfecţionarea conduitei terapeutice.

4.1. Chimiosensibilitatea bacteriilor anaerobe

În domeniul bacteriilor anaerobe nu există încă metode standardizate pentru testarea chimiosensibilităţii, ca în cazul celor aerobe. O analiză comparativă a diferitelor metode preconizate a fost prezentată într-o lucrare recentă (Bittner şi colab., 1987) (tabelul V). Concluzia acestei lucrări a fost

TABELUL V

CHIMIOSENSIBILITATEA BACTERIILOR ANAEROBE

Medicament	Clostridium	Bacili Gram+ nespor.	Propioni bacterium	B. Fragilis	Alţi Bacteroides	Fusobacterium	Peptococcus	Peptostreptococcus	Veillone
Metronidazol	3	3	R	3	3	2	3	2	3
Penicilină	3	3	2	R	0/1	3	3	3	2
Ampicilină	3	3	2	R	1	3	3	3	2
Oxacilină	3	3	1	R	1	1	2	1	2
Tetraciclină	3	3	3	2	2	3	2	1	1
Eritromicină	3	3	3	3	3	3	3	2	3
Lincomicină	3	3	1	3	3	3	3	2	3
Rifampicină	3	3	1	3	3	3	3	2	3
Cloramfenicol	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Streptomicină	R	R	1	R	R	R	1	1	R
Kanamicină	R	R	1	R	R	R	1	0/1	R

3 = 90—100% tulpini sensibile
2 = 60—90% tulpini sensibile
1 = 30—60% tulpini sensibile
0/1 = 30% tulpini sensibile
R = rezistenţă

Scanned with OKEN Scanner

recomandarea metodei difuziunii circulare pe suprafaţa mediului cu geloză — sînge glucozată, anaerobiza fiind asigurată prin metoda pirogasolului alcalin.

Potrivit datelor literaturii şi experienţei proprii, antibioticul cu spectrul de activitate cel mai larg asupra bacteriilor anaerobe este cloramfenicolul. Acest spectru include toate speciile şi tuplinile de anaerobi (Bittner şi colab., 1987; Sutter şi colab., 1985). Tiamfenicolul, un analog al cloramfenicolului, sintetizat de Cutler (1952) are un spectru de acţiune asupra anaerobilor identic cu cel al cloramfenicolului (Werner, 1977; Finegold, 1984), dar o toleranţă mult mai bună. După 26 000 tratamente cu tiamfenicol, efectuate mai ales împotriva blenoragiei, înregistrate pînă în 1973, nu s-a semnalat nici un caz de aplazie medulară ireversibilă (Mariani, 1978). După Bittner (1985), este regretabil că acest antibiotic nu s-a bucurat în prezent de atenţia pe care o merită în antibioterapia infecţiilor cu anaerobi.

Penicilina G are o acţiune bactericidă puternică în vitro faţă de germenii anaerobi, cu excepţia *B. fragilis*. *B. melaninogenicus* este penicilinosensibil. Ceilalţi membri ai grupului Bacteroides au o sensibilitate redusă la penicilină. Grupul *Fusobacterium* este integral sensibil, caracter distinctiv faţă de grupul *Bacteroides*.

Metronidazolul este activ *in vitro* asupra majorităţii germenilor anaerobi. O excepţie o constituie grupul *Propionibacterium*. Metronidazolul are acţiune constant bactericidă asupra *B. fragilis*.

Eritromicina este un antibiotic cu acţiune controversată asupra anaerobilor. Autorii americani au demonstrat, însă, că rezultatele inconstante ale testărilor *in vitro* obţinute cu acest antibiotic în S.U.A. se legau de acidifierea mediului de cultură, în cazul utilizării metodei de cultivare anaerobă GasPak. În laboratorul de infecţii cu bacterii anaerobe din Institutul Cantacuzino s-a obţinut pe aproape 500 de tulpini testate, sensibilitate la eritromicină a tuturor grupelor de anaerobi la peste 90% din tulpini (Bittner şi colab., 1987).

Rifampicina este activă *in vitro* faţă de 87% din 372 tulpini testate din toate categoriile de anaerobi (Bittner şi colab., 1987). După Finegold (1984), acest antibiotic nu este folosit pe scară mai largă din cauza temerii de a se crea rezistenţa şi de aceea ar fi de utilizat numai în asociaţie.

Antibiotice cu spectru foarte larg de acţiune asupra anaerobilor, dar inaccesibile în mod constant pentru utilizarea terapeutică sînt clindamicina, cefoxitina şi tienam (imipenem + cilastatin sodiu).

Efecte bune *in vitro* au unele asociaţii de antibiotice, ca metronidazol penicilină, asociaţie sinergică după Bittner şi Munteanu (1976) şi cloramfenicolul, cu oricare alt antibiotic din cele enumerate.

4.2. Selecţia medicamentelor

În chimioterapia infecţiilor selecţia medicamentelor are drept principale criterii: chimiosensibilitatea germenilor, natura şi gradul activităţii antimicrobiene a medicamentului, biodisponibilitatea acestuia la dozele terapeutice, efectele adverse (inclusiv cele perturbante asupra florei normale) şi costul tratamentului.

Medicamentele de elecţie asociază o activitate antimicrobiană înaltă, de preferinţă bactericidă, cu proprietăţi framacologice avantajoase, toleranţă bună, efecte minime asupra florei normale şi un cost cît mai redus.

Scanned with OKEN Scanner

La cazurile individuale, chimiosensibilitatea poate fi testată *in vitro* după prealabila izolare a germenilor din produsele patologice, înainte de începerea tratamentului. Informaţiile directe, furnizate de antibiogramă, nu sînt însă totdeauna la îndemîna clinicianului. Un examen bacteriologic pentru germeni anaerobi nu poate fi realizat decît în puţine locuri infecţiile pleuropulmonare fiind, sub acest aspect, un exemplu tipic.

În această situaţie selecţia medicamentelor utile are drept ghid informaţiile indirecte, furnizate de datele literaturii şi de experienţa proprie, privind speciile patogene curent implicate în etiologia infecţiei în cauză, chimiosensibilitatea acestora şi răspunsul la tratamentul cu medicamente cunoscute ca active asupra respectivelor infecţii.

În cazul infecţiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi, datele amintite arată că în peste 90% din pneumoniile de aspiraţie, pneumoniile necrozante şi abcesele pulmonare, ca şi în 75% din empiemele pleurale primitive, se izolează bacterii anaerobe. În 1/3—2/3 din cazuri flora izolată este exclusiv anaerobă. Flora anaerobă este de regulă polimicrobiană, din fiecare produs patologic izolîndu-se 2—3 specii sau mai mult (pînă la 9). În restul cazurilor, flora izolată este mixtă, din produse izolîndu-se atît bacterii anaerobe, cît şi aerobe. Dintre bacteriile anaerobe, cele mai frecvent izolate aparţin speciilor de *Bacteroides*, *Fusobacterium* şi *Peptococcus* (tabelul VI).

În infecţiile mixte, selecţia medicamentelor depinde în mare măsură de rolul patogen primordial, atribuit fie germenilor anaerobi, fie celor aerobi. După Finegold (1977, 1985) este improbabil ca anaerobii să reprezinte în acest tip de infecţii simpli colonizatori nepatogeni ai ţesuturilor lezate de infecţia aerobă. Dimpotrivă, argumente convingătoare de ordin experimental

TABELUL VI

ETIOLOGIA INFECŢIILOR PLEUROPULMONARE CU GERMENI ANAEROBI*

Germeni		Frecvenţa izolării %
Bacteroidaceae		50—80
Sphaerophorus necrophorus (Fusobacterium necrophorum)	25	
Fusobacterium fusiforme (F. nucleatum)	15—20	
Grupul B. melaninogenicus	10—20	
Grupul B. fragilis	10 (?)	
B. oralis	10—20 (40?)	
Alţi bacteroides	10—20	
Peptococcaceae		15—30
Peptostreptococcus anaerobius	10—15	
Alţi Peptostreptococcus	10—15	
Peptococcus (variabilis, seveti ş.a.)	10—20	
Alţi anaerobi		
Propionibacterium (acnee ş.a.)	5—10	
Eubacterium	5 (?)	
Veillonella	5—10	
„Streptococi microaerofili“	5—10	

* după Werner (1981) modificat

Scanned with OKEN Scanner

și clinic pledează în favoarea ipotezei potrivit căreia invazia agresivă a germenilor anaerobi deține rolul etiologic major (Gorbach, 1982). Astfel, la șobolan, metronidazolul previne efectele infecției intraabdominale mixte cu anaerobi și aerobi coliformi. Monoterapia cu clindamicină, antibiotic cu activitate redusă asupra aerobilor coliformi, s-a dovedit eficace în infecțiile pleuropulmonare mixte. De asemenea, monoterapia cu metronidazol poate realiza vindecări spectaculare ale unor infecții mixte abdominale sau abcese cerebrale, precum și profilaxia plăgilor abdominale penetrante. Experiența arata, de asemenea, că cea mai mare parte a abceselor pulmonare cu spută fetidă răspund la tratamentul cu penicilină chiar atunci cînd culturile izolează aerobi penicilino-rezistenți.

Datele de mai sus subliniază unele aspecte particulare ale selecției medicamentelor în infecțiile cu anaerobi în general și în cele pleuropulmonare în special:

a) Fiind vorba de infecții anaerobe polimicrobiene, medicamentele de elecție trebuie să aibă un spectru de activitate larg, care să înglobeze majoritatea speciilor anaerobe cu rol patogen cunoscut în aceste infecții, inclusiv pe cele cu chimiosensibilitate restrînsă (de exemplu: grupul *B. fragilis*).

b) În infecțiile respiratorii de gravitate moderată, succesul terapeutic poate fi obținut chiar atunci cînd spectrul de activitate al germenilor nu este integral acoperit; un exemplu tipic îl constituie penicilinoterapia abceselor pulmonare primitive comune.

c) În infecțiile respiratorii grave este necesară acoperirea chimiosensibilității tuturor speciilor anaerobe cu rol etiologic prezumptiv. Deseori, acest deziderat nu poate fi realizat prin monoterapie chimioantibiotică, motiv pentru care se recurge frecvent la asociații de chimioantibiotice (de exemplu: penicilină *G* + metronidazol).

d) În infecțiile mixte (anaerobi + aerobi) experiența a arătat că tratamentul vizînd cu prioritate flora anaerobă este foarte frecvent curativ. De aceea, includerea în schema terapeutică a medicamentelor reclamate de germenii aerobi asociați, nu este considerată ca indispensabilă decît în cazurile grave (pricol vital) și în infecțiile *nosocomiale* (de exemplu: pneumonia de aspirație, apărută în spital).

Medicamentele active în infecțiile pleuropulmonare cu germeni anaerobi sînt: grupul β-lactaminelor, cloramfenicolul, metronidazolul, clindamicina, eritromicina și tetraciclinele.

β-lactaminele. Pornind de la constatarea că printre speciile bacteriene curent izolate în supurațiile pleuropulmonare cu germeni anaerobi cele producătoare de β-lactamază nu sînt prea frecvente (tabelul VII), penicilina G este considerată încă drept unul din antibioticele de elecție în aceste afecțiuni. Avantajele acestui antibiotic, puternic bactericid rămîn, la 46 de ani de la descoperirea lui, considerabile. Toxicitatea redusă a penicilinei G permite folosirea dozelor mari și administrarea endovenoasă, fapt care facilitează penetrația medicamentului în focarele necrotice.

Sub aspect farmacocinetic, timpul de înjumătățire al concentrațiilor serice este, pentru sărurile alcaline ale penicilinei G, scurt (30—60 minute) Acest dezavantaj poate fi însă compensat prin folosirea dozelor înalte și a căii endovenoase, procedeu care permite realizarea unor vîrfuri de concentrație de ordinul sutelor sau miilor de UI/ml și o persistență prelungită a concentrațiilor active (tabelul VIII).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

ANAEROBI PRODUCĂTORI DE B. LACTAMAZĂ*

Grupul *Bacteroides fragilis***
Grupul *Bacteroides melaninogenicus***
Grupul *B. oralis***
B. disiens
*B. oris-buccae***
B. splanchnicus
Megamonas hypermegas
Mitsuokella multiacidus
*F. nucleatum***
Clostridium ramosum
C. clostridiforme
C. butyricum

* după Finegold, 1985.
** frecvent întîlniți în infecțiile pleuropulmonare

Penicilina G rămîne medicamentul de elecție în infecțiile pleuropulmonare anaerobe de gravitate moderată (cazurile comune). La cazurile grave este, însă, indicată acoperirea speciilor anaerobe producătoare de β-lactamază (penicilinorezistente). În literatură sînt citate eșecuri ale penicilinei în tratamentul infecțiilor pulmonare cu anaerobi produse de bacteriile din categoria menționată, și în mod special de speciile grupului *B. fragilis*. Se citează mai frecvent, însă, cazuri de succes al penicilinoterapiei în asemenea cazuri, explicate prin rolul patogen dominant al anaerobilor penicilinosensibili și/sau intervenției apărării organismului-gazdă. Alte surse de β-lactamază cu rol negativ asupra efectelor terapeutice ale penicilinei pot fi unii germeni *aerobi* asociați florei anaerobe (stafilococi, unii hemofili ș.a.). Pentru motivele menționate cîmpul de aplicație al monoterapiei cu penicilină în infecțiile cu anaerobi tinde să se restrîngă (vezi „Conduita terapeutică practică").

Ampicilina, *amoxicilina* și *penicilina V* nu prezintă, exceptînd calea orală de administrare, avantaje față de penicilina G. Spectrul lor de activitate este superpozabil cu al acesteia, dar, la doze echipotente, costul tratamentului este mai ridicat [ampicilină, amoxicilină (tabelul IX)].

TABELUL VIII

CONCENTRAȚII SERICE ALE PENICILINEI G ÎN TRATAMENTUL CU DOZE MARI, ADMINISTRATE INTRAVENOS (PERFUZII)*, **

Doză în mega U.I.	Administrare	Concentrații serice (U.I./ml)		
		maximă	la 6—8 ore	la 12—16 ore
5	intravenos (5—10 ml în 1—2 min.)	30—130 (30—400)	2—10	0,1
10	perfuzie scurtă (50—100 ml în 30 minute)	pînă la 500	pînă la 5	pînă la 1
20	perfuzie scurtă (150—200 ml în 40 minute)	500—2 000 (100—500—2 000)	pînă la 20	pînă la 5

* după Otto, Plempel și Siegenthaler, modificat (1975).
** concentrațiile serice pot fi crescute de 5—15 ori, prin asocierea de *probenecid* (2 g/zi)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IX

CARACTERISTICI COMPARATIVE ALE MEDICAMENTELOR ACTIVE ÎN INFECŢIILE CU ANAEROBI
(DUPĂ FINEGOLD, 1985 — CU MODIFICĂRI)

Medicament	Spectru aerob	Toxicitate	Penetraţie în LCR	Efect al florei normale	Administrare		Activitatea bactericidă	Cost
					Orală	parenterală		
Penicilină G	restrîns	slabă	bună	minimal	nu	da	înaltă	redus
Ampicilină	larg	relativ slabă	bună	moderat	da	da	înaltă	ridicat
Clindamicină	restrîns	slab... moderată	slabă	major	da	da	moderat	ridicat
Metronidazol	nul	slabă	excelentă	minimal	da	da	excelentă	redus
Cloramfenicol	larg	ridicată	excelentă	minimal	da	da	nulă	moderat
Cefoxitin	larg	ridicată	moderată	moderat-major	nu	da	înaltă	ridicat
Carboxipeniciline*	larg	relativ slabă	bună	minimal?	nu	da	înaltă	ridicat
Piperazinopeniciline** şi Ureidopeniciline***	foarte larg	relativ slabă	bună	minimal?	nu	da	înaltă	ridicat

* Carbenicilină, ticarcilină
** Piperacilină
*** Mezlocilină, azlocilină

Scanned with OKEN Scanner

Meticilina, oxacilina și cloxacilina sînt toate inferioare penicilinei G ca activitate asupra germenilor anaerobi.

Din grupul β-lactaminelor foarte active *in vitro* asupra germenilor anaerobi (inclusiv majoritatea tulpinilor de *B. fragilis)* sînt *piperacilina*, *mezlocilina*, *azlocilina*, *carbenicilina* și *ticarcilina*, *unele cefalosporine* (cefoxitin) precum și noul produs imipenem (tienamicina). Carbenicilina, disponibilă la noi în țară, are *in vitro* o acțiune bactericidă uniformă asupra majorității speciilor bacteriene anaerobe, implicate în infecțiile pleuropulmonare, inclusiv 95% din tulpinile de *B. fragilis*, dar la concentrații ridicate (⩾ 128 mcg/ml) care *in vivo* nu pot fi realizate decît prin doze mari de medicament (15×30 g/zi).

Cefalosporinele au în general un spectru de chimiosensibilitate similar cu al penicilinei G, cu excepția *cefoxitinei*, cu activitate *in vitro* asupra majorității tulpinilor de *Bacteroides* (95%).

Dintre β-lactaminele mai recente (aflate în curs de experimentare) *imipenemul* și *Sch 34343* sînt singurele cu acțiune asupra tuturor tulpinilor de *B. fragilis*.

Un remarcabil progres în lărgirea spectrului de activitate al β-lactaminelor a fost realizat prin asocierea acestora cu *inhibitori ai B-lactamazei*, dintre care mai bine studiați sînt *acidul clavulanic* și *sulbactamul*. Asociația sulbactam — penicilină G (sau ampicilină) este activă asupra tuturor tulpinilor de *B. fragilis* β-lactaminorezistente. Dintre preparatele comercializate, sînt de citat *Augmentinul*(R) (amoxicilina + acid clavulanic) și *Timentin*(R) (ticarcilină + acid clavulanic).

Un al doilea medicament de elecție în terapia infecțiilor anaerobe este *cloramfenicolul*, care reunește o acțiune uniformă, de tip bacteriostatic, asupra principalilor anaerobi patogeni, cu o penetrație foarte bună în majoritatea țesuturilor și organelor, efecte minimale asupra florei normale și cost moderat. Toxicitatea hematologică (anemie aplastică), deși redutabilă nu este frecvent întîlnită (un caz din 25 000 bolnavi tratați) (tabelul X). Unele date par a sugera, totuși, că rezistența anaerobilor, în special a *B. fragilis* la cloramfenicol este în prezent mai frecventă decît în trecut, dar eșecuri terapeutice patente nu au fost publicate decît pentru cazuri cu septicemii.

Metronidazolul este unicul medicament cu spectru de activitate limitat la germenii strict anaerobi. Acțiunea sa, puternic bactericidă *in vitro*, începe încă de la nivelul concentrației minime inhibitorii și înglobează și germenii în fază de lag. Toxicitatea redusă, caracteristicile farmacocinetice favorabile efectelor terapeutice, efectul minimal asupra florei normale și costul redus sînt de asemenea calități, care justifică interesul suscitat de metronidazol în terapia infecțiilor anaerobe. Spectrul său de activitate include aproape toate speciile de anaerobi cu rol patogen la om *(Bacteroides, Fusobacterium*, coci, clostridii) cu excepția cîtorva mai puțin frecvent implicate în etiologia infecțiilor pleuropulmonare *(Actinomyces, Arachnia, Propionibacterium)*. Aceste „hiatusuri" pot fi însă compensate prin asocierea penicilinei sau eritromicinei.

Scanned with OKEN Scanner

Clindamicina (derivat semisintetic al lincomicinei) are un spectru de activitate, care include majoritatea anaerobilor patogeni, inclusiv *B. fragilis* (95% tulpini sensibile). Acțiunea sa asupra florei aerobe este relativ redusă: bacteriile Gram-negative sînt clindamicino-rezistente, cu excepția *H. influenzae* și *Neisseria*. Datele literaturii semnalează o tendință de creștere a proporției tulpinilor de *B. fragilis* rezistente la clindamicină. De asemenea, sînt rezistente unele tulpini de peptococi, fusobacterii și clostridii. Acțiunea sa este dominant bacteriostatică. Toxicitatea medicamentului este relativ redusă. Poate fi administrat atît peroral cît și parenteral.

TABELUL X

EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR ACTIVE ÎN INFECȚIILE CU GERMENI ANAEROBI*
(DUPĂ FINEGOLD, 1985)

Medicament	Reacții de hipersensibilitate	Neurotoxicitate**	Hemoragii***	Colită pseudomembranoasă	Anemie aplastică	Tulburări hidroelectrolitice
Penicilină	×	×				
Ampicilină	×	×		×		
Clindamicină				×		
Metronidazol		×				
Cloramfenicol					×	
Cefoxitin	×			×		
Carbenicilin						
Ticarcilin	×	×	×			×
Piperacilin						
Mezlocilin	×	×	×			×
Azlocilin						

* Numai efectele secundare mai frecvente.
** Observată la doze mari și/sau tratament prelungit, de regulă la bolnavi cu capacitate redusă de a excreta și/sau conjuga medicamentul.
*** prin timp de protrombină prelungit (deficit de vitamina K) sau funcție plachetară alterată.

Clindamicina figurează de asemenea printre medicamentele de elecție ale infecțiilor cu germeni anaerobi, deși limitările activității sale (vezi mai sus) impun, în infecțiile grave, asocierea ei cu alte chimioantibiotice.

Eritromicina și *tetraciclinele* sînt în prezent considerate drept medicamente de rang secundar, datorită proporției ridicate și variabile de tulpini rezistente. Ele nu trebuie utilizate în infecțiile anaerobe grave decît după testarea *in vitro* a chimiosensibilității germenilor. Date recente sugerează necesitatea unei reconsiderări a eritromicinei (Bittner și colab., 1987) (tabelul IV).

În tabelul IX sînt redate caracteristicile de interes terapeutic ale principalelor chimioantibiotice folosite în tratamentul infecțiilor cu anaerobi, în tabelul X tipurile majore de efecte adverse ale acestor medicamente iar în tabelul XI o clasificare sintetică a medicamentelor în cauză, cu accent pe cele disponibile în țara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XI

CHIMIOANTIBIOTICE DISPONIBILE ÎN R.S.R. ACTIVE ÎN INFECȚIILE BRONHOPULMONARE CU GERMENI ANAEROBI

Medicamente	Avantaje	Dezavantaje
Penicilina G	Bactericid. Spectru larg. Toxicitate redusă. Se poate administra în doze mari. Penetrație bună în focarele purulent-necrotice	Inactivă față de grupul *B. fragilis*. Se administrează numai parenteral.
Metronidazol	Bactericid. Spectru larg.* Resorbție digestivă bună, concentrații sanguine mari. Toxicitate relativ redusă.	Inactiv față de *Propionibacterium, Actinomyces, Arachnia.*
Cloramfenicol	Bacteriostatic. Spectru foarte larg (practic toate speciile anaerobe). Penetrație bună în țesuturi, inclusiv LCR.	Toxicitate rară, dar reductibilă (anemie aplastică)
Ampicilina Penicilină V	vezi Penicilina G	vezi Penicilina G. Administrare orală. Inadecvate pentru faza de atac a tratamentului.
Carbenicilina	Bactericid. Spectru larg.* (inclusiv 95% din tulpinile de *B. fragilis)*	Cost ridicat la dozele terapeutice (20—30 g)
Cefapirine (Cefatrexyl)	Bactericid	Cost ridicat. Nu prezintă avantaje față de Penicilină.
Lincomycin	Bacteriostatic. Spectru larg*.	Activitate inconstantă față de grupul *B. fragilis*. Efecte adverse relativ frecvente.
Eritromicină	Bacteriostatic. Spectru larg* dar neuniform și variabil.	Utilizare restrînsă
Tetraciclină	Bacteriostatic. Spectru larg* dar neuniform și variabil.	Utilizare restrînsă.

NOTĂ: în chenar: medicamente de elecție.
* *Spectru larg* se referă exclusiv la bacteriile anaerobe.

5. Conduită terapeutică practică

În infecțiile pulmonare cu germeni anaerobi chimioterapia este măsura terapeutică de bază. În empiemele pleurale, ea trebuie asociată sistematic drenajului colecției purulente.

Medicamentul de elecție este, în cazurile comune, penicilina G, administrată în doze mari (10—20 milioane UI/zi), în perfuzii endovenoase cu durata de 30×60 minute. Doza zilnică se administrează fracționat în două prize (la 12 ore), dar experiența a arătat că rezultate terapeutice bune au putut fi obținute și prin administrarea nefracționată (o singură perfuzie pe zi).

Clasic, penicilina G se administrează fracționat, cu intervale de 4—6 ore între prize, conduită justificată de eliminarea sa rapidă. În unele infecții pot fi însă obținute rezultate terapeutice echivalente prin mărirea intervalului dintre prize la 8—12 ore iar în tuberculoza pulmonară la 3—6 zile. Această terapie „discontinuă" sau „intermitentă" comportă intervale relativ lungi în care concentrațiile sanguine și tisulare ale antibioticului scad la niveluri inactive. Ea are la bază existența unui „efect postantibiotic" (bacteriopauză, fază de recuperare, post-efect) care constă în reluarea întîrziată a multipli-

Scanned with OKEN Scanner

cării germenilor, şi implicit a acţiunii antimicrobiene, după un contact de cîteva ore cu concentraţii active de medicament.

Efectul postantibiotic a fost demonstrat atît *in vitro* cît şi *in vivo* (pe animal) pentru bacteriile aerobe, în special gram-pozitive. *In vitro*, β-lactaminele dau efecte postantibiotice de 1—3 ore asupra stafilococilor. Experimentele pe animal au dat pînă acum rezultate contradictorii, greu extrapolabile la om, cu excepţia tuberculozei, boală care a devenit un domeniu de elecţie al chimioterapiei intermitente (Anastasatu şi Bercea, 1972; Bercea, 1985).

Tratamentul endovenos cu doze mari de penicilină trebuie aplicat pînă la ameliorarea substanţială a tabloului clinic (afebrilitate, stare generală bună, spută negativă, cu reducerea volumului şi purulenţei ei), după care se poate trece la doze medii de penicilina, administrată intramuscular (penicilină G) sau oral (penicilină V).

Tratamentul se aplică pînă la dispariţia bronhoreii („uscarea" supuraţiei) sau cel puţin pînă la suprimarea purulenţei sputei şi stabilizarea radiologică a reziduurilor lezionale. Durata globală a tratamentului este de 6×12 săptămîni sau, la nevoie, chiar mai mult.

Monoterapia cu penicilină este activă în majoritatea cazurilor comune de infecţii pulmonare, cazuri care în mod obişnuit nu pun probleme de prognostic vital. În consecinţă, ea poate fi sistematic aplicată la categoria de cazuri mai sus menţionată, urmînd ca în caz de răspuns nesatisfăcător să se procedeze la „comutarea" pe o altă formulă terapeutică. Dacă penicilina nu poate fi utilizată, (alergie) formula alternativă poate fi metronidazol + eritromicină sau metronidazol + clindamicină (Finegold, 1984, 1985).

Cîmpul de aplicare al monoterapiei cu penicilină în infecţiile pulmonare cu anaerobi a suferit, însă, în ultimii ani, unele restricţii. Studiile de laborator au arătat că numărul tulpinilor de anaerobi producătoare de β-lactamază este relativ ridicat şi că aceste tulpini aparţin nu numai grupului *B. fragilis* al cărui rol etiologic în infecţiile pulmonare este minor (tabelul VI), dar şi altor specii, întîlnite mai frecvent în aceste infecţii *(B. melaninogenicus*, *B. oralis* ş.a.) (tabelul VII). Deşi proporţia eşecurilor terapeutice imputabile penicilinorezistenţei germenilor este redusă (sub 20%), existenţa lor este atestată de unele date ale literaturii. Astfel, Levinson şi colab. (1983) au obţinut rezultate terapeutice semnificativ mai bune cu clindamicină (activă şi asupra grupului *B. fragilis)*, decît cu penicilină, la abcesele pulmonare. Cum însă monoterapia cu clindamicină nu constituie alternativa cea mai avantajoasă faţă de monoterapia cu penicilină, la fel ca şi monoterapia cu cloramfenicol, metronidazol tau β-lactaminele cu spectru larg (vezi „Selecţia medicamentelor") se tinde în ultimii ani către asocierea tot mai frecventă a penicilinei cu un al doilea medicament, activ asupra anaerobilor producători de β-lactamază (de regulă metronidazolul).

Monoterapia cu penicilină apare drept neindicată în cazurile grave (abcese sau pneumonii necrozante cu distrugeri parenchimatoase întinse, stare toxică, condiţii agravante asociate, coexistenţa unui empiem pleural. În asemenea cazuri, acoperirea întregului spectru de chimiosensibilitate al anaerobilor cu rol patogen prezumptiv (tabelul IV şi VI) apare ca necesară, recurgîndu-se la una din următoarele formule (Finegold, 1984):

a) Penicilină (10—20 mega UI/zi în perfuzii endovenoase + metronidazol (1 g, ca priză iniţială, apoi 2 g/zi, fracţionat în două sau patru prize orale).

b) Cloramfenicol (1 g la 6 ore, în perfuzii endovenoase de 30 minute).

c) Penicilină (ca mai sus) + clindamicină (600 mg la 6 ore intravenos- sau 150—300 mg la 6 ore per os).

Odată depășită faza inițială a tratamentului, dozajul poate fi redus, dacă răspunsul terapeutic a fost satisfăcător.

Implicațiile terapeutice ale infecțiilor mixte, cu germeni anaerobi și aerobi sînt încă incomplet clarificate. Pe un grup mic de abcese pulmonare, Bartlett și Finegold (1974) nu au înregistrat diferențe semnificative de răspuns terapeutic între 15 cazuri tratate prin monoterapie, vizînd exclusiv germenii anaerobi și 23 cazuri tratate cu asociații duble de medicamente, acoperind atît flora aerobă, cît și pe cea anaerobă. Acest rezultat concordă cu experiența curentă a tratamentului supurațiilor pulmonare cu anaerobi prin chimioterapia vizînd exclusiv sau cu prioritate flora anaerobă (clindamicină, penicilină, clindamicină + metronidazol).

O situație specială este reprezentată de infecțiile mixte, care asociază germenii anaerobi cu germeni aerobi patogeni, cu spectru de sensibilitate restrîns și variabil: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E coli. Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa.* Asemenea infecții sînt mai frecvent întîlnite în cursul spitalizării, exemplul tipic fiind pneumoniile de aspirație de spital, sau la bolnavii recent spitalizați sau tratați cu chimioantibiotice (aminoglicozide în special), etilici cronici, rezidenții în aziluri de bătrîni ș.a. În aceste cazuri, se consideră necesară acoperirea mai largă a chimiosensibilității germenilor prin tratamente cu viză dublă (anaerobi și aerobi). După Finegold (1984), la cazurile de gravitate medie se poate aplica monoterapie cu cefoxitină (1—2 g la 4—6 ore, intravenos) sau piperacilină (3—4 g la 4×6 ore intravenos), iar la cele grave penicilină + metronidazol + oxacilină + amikacin. O soluție alternativă, folosind medicamente disponibile la noi în țară este aplicarea asociației: penicilină + metronidazol + gentamicină, suplimentată la nevoie cu oxacilină.

În empiemele pleurale cu germeni anaerobi, drenajul colecției purulente este condiția obligatorie a eficacității tratamentului antimicrobian. Drenajul poate fi realizat în faza exsudativă precoce a empiemului prin puncții pleurale evacuatoare repetate (drenaj intermitent închis). Dacă starea generală a bolnavului rămîne gravă sau exsudatul se reface rapid, este indicată pleurotomia *a minima* cu drenaj continuu închis, pe cateter intercostal, cuplat cu un dispozitiv de sifonaj. Dacă însă empiemul a ajuns în faza fibrinopurulentă, în care există tendința la închistare (deseori cu pungi multiloculate) atît punctiile repetate cît și drenajul continuu prin sifonaj sau aspirație pot deveni insuficiente. În asemenea situații, este necesar drenajul deschis, după rezecția costală și liza manuală a aderențelor.

Empiemele pleurale cu anaerobi, fiind în majoritatea cazurilor secundare infecțiilor pulmonare subiacente (pneumonii, abcese, pneumonii necrozante) tratamentul chimioantibiotic urmează normele valabile pentru tratamentul leziunii parenchimatoase (vezi mai sus).

Rezultatele antibiochimioterapiei moderne a infecțiilor pleuropulmonare cu germeni anaerobi sînt remarcabile. Pe seria de 143 cazuri studiată de Bartlett și Finegold (1974), proporția vindecărilor a fost de 80% pentru abcesele pulmonare (cu 11% recăderi, toate rezolvate prin reluarea tratamentului), 64% pentru pneumoniile necrozante, 67% pentru pneumoniile fără necroză și 70% pentru empieme. Dacă se includ și ameliorările la

Scanned with OKEN Scanner

care vindecarea nu a putut fi consemnată din cauza decesului din alte cauze decît infecţia sau pierderii din observaţie a bolnavilor, proporţia rezultatelor bune creşte la 100%, 82%, 86% şi respectiv 87%. Letalitatea rămîne însă. la această serie de bolnavi (cu excepţia abceselor pulmonare nici un deces), semnificativă: 18% pentru pneumoniile necrozante, 14% pentru pneumoniile fără necroză şi 11% pentru empieme. Mai recent, s-au publicat rezultate foarte bune (pînă la 90—100% vindecări) în infecţiile pleuropulmonare tratate cu cefoxitină (Kirby şi colab., 1979) sau clindamicină (Levinson şi colab., 1983). Metronidazolul, aplicat ca monoterapie, pare a fi mai puţin eficace în infecţiile pleuropulmonare cu anaerobi, decît în infecţiile cu anaerobi cu alte localizări (Sanders şi colab., 1979) şi mai puţin eficace în infecţiile pleuropulmonare decît clindamicina (Perlino, 1981). Drept explicaţii, s-a invocat resorbţia deficitară a medicamentului administrat per oral la bolnavii în stare gravă şi flora aerobă asociată, asupra căreia metronidazolul este inactiv. După Holloway (1982), metronidazolul poate fi considerat drept o alternativă în următoarele situaţii: eşecuri sau contraindicaţii ale tratamentului cu penicilină şi clindamicină şi infecţii pleuropulmonare, însoţite de determinări extrapulmonare (endocardită, abces cerebral).

Recăderile după chimioterapie pot fi de regulă rezultate prin reluarea tratamentului cu regimuri mai active. Cronicizările necesită tratament chirurgical, dar cum frecvenţa lor s-a redus considerabil, indicaţiile operatorii sînt relativ rare. În general, insuccesele chimioterapiei se datoresc erorilor terapeutice şi, în unele cazuri, gravităţii extreme a bolii.

Erori terapeutice. „Bacteriile anaerobe sînt fără îndoială cei mai neglijaţi agenţi patogeni ai tractului respirator“ (Finegold, 1985). Drept urmare, în practica de rutină, erorile terapeutice generatoare de eşecuri, spitalizări prelungite, cronicizări invalidante şi chirurgicalizări evitabile, sînt încă relativ frecvente (Bercea, 1984).

a) O eroare comună este orientarea tratamentului după indicaţiile examenului bacteriologic al sputei sau puroiului pleural pentru flora aerobă, examen uzual în practica de rutină (deşi grevat, deseori, de erori tehnice, care compromit rezultatul comunicat clinicianului). Această eroare, care decurge din ignorarea semnelor clinice şi paraclinice indirecte ale infecţiei cu germeni anaerobi (tabelul V) are drept consecinţă adoptarea unei conduite terapeutice eronate.

b) Selecţia medicamentelor poate fi inadecvată, chiar atunci cînd etiologia anaerobă a infecţiei a fost corect diagnosticată. Total lipsită de activitate asupra germenilor anaerobi este importanta clasă a antibioticelor aminoglicozidice (streptomicina, kanamicina, gentamicina etc.). Folosirea acestor medicamente este nu numai inutilă, dar şi nocivă, ele putînd favoriza proliferarea florei anaerobe prin suprimarea unui spectru larg de bacterii aerobe. Inadecvate sînt de asemenea meticilina, oxacilina şi cloxacilina, toate inferioare ca activitate penicilinei G, sau eritromicinei şi tetraciclinelor, faţă de care unii germeni anaerobi prezintă, relativ frecvent, chimiorezistenţa.

c) Dozajul inadecvat al medicamentelor este o altă cauză de eşec. Deşi în literatură se citează serii de bolnavi cu abces pulmonar vindecaţi cu doze medii de penicilină G (2—4 mega UI/zi), experienţa generală indică eficienţa ridicată a dozelor mari (10—20 mega UI/zi), administrate în perfuzii endovenoase. Ampicilina are o eficienţă similară cu a penicilinei G, dar de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

în doze mari (8—12 g). Problema dozajului este la fel de importantă și în cazul carbenicilinei (15—30 g/zi).

b) Durata tratamentului are o importanță deseori subevaluată în supurațiile pleuropulmonare cu anaerobi, în special în cele acute, cu distrucție parenchimatoasă întinsă. Tratamentul trebuie prelungit în astfel de situații pînă la dispariția sindromului supurativ și stabilizarea regresiunii radiologice, ceea ce necesită de regulă 6—12 săptămîni. La fel ca în chimioterapia tuberculozei, prelungirea în timp a tratamentului este impusă de necesitatea prevenirii recăderilor. În practică, o mare parte din cazurile internate cu abcese pulmonare sînt eșecuri ale unor tratamente anterioare greșite, prin durata lor scurtă, medicamentele rău alese și dozarea neadecvată a acestora (abcese pulmonare „decapitate").

c) Tratamentul unei supurații pleuropulmonare nu trebuie limitat la antibiochimioterapie, mai ales în unele cazuri complicate. Tratamentul antidricrobian are o acțiune încetinită sau chiar nulă, dacă supurația nu este bine menată prin drenaj de postură sau bronhoaspirații, în supurațiile pulmonare și puncții evacuatoare, sau drenaj chirurgical în empiemele pleurale. În cazurile cu sindrom infecțios grav, sînt necesare măsuri suplimentare reechilibrare hidroelectrolitică, oxigenoterapie, corticoterapie ș.a. După tratarea supurației, natura ei primitivă sau secundară (cancer bronșic?, corp străin?, bronșiectazii? etc.) trebuie sistematic precizată folosind mijloace de investigație adecvate. Rezolvarea procesului supurativ pleuropulmonar trebuie completată prin rezolvarea focarelor primare de infecție, atunci cînd acestea sînt decelabile (infecții dentare sau gingivale, infecții ale tractului genital feminin mai ales după avorturi septice cu tromboflebite periuterine ș.a.).

f) O ultimă eroare întîlnită în practică este temporizarea excesivă și nejustificată a chirurgicalizării supurațiilor cronicizate după 3—6 luni de tratament medical. În prezent, indicațiile chirurgicale ale supurațiilor pleuropulmonare s-au rărit considerabil, dar pierderea momentului chirurgical rămîne o eroare gravă care angajează viitorul bolnavului (irecuperabilitate), mai gravă decît eroarea, de asemenea întîlnită uneori a chirurgicalizării premature, la cazurile curabile prin tratament medical corect.

Bibliografie

1. ANASTASATU C., BERCEA O. — Tratamentul intermitent cu tuberculostatice în: Ftiziologia clinică, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1972.
2. BARTLETT J., ROSEMBLATT I., FINEGOLD S.M. — Percutaneous transtracheal aspiration in the diagnosis of anaerobic pulmonary infection, Ann. Intern. Med., 1973, 79, 535.
3. BARTLETT J.G., FINEGOLD S.M. — Anaerobic Infections of the Lung and Pleural Space, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 110, 56.
4. BARTLETT J.G., GORBACH S.L., FINEGOLD S.M. — The bacteriology of aspiration pneumonia, Amer. J. Med., 1974, 56, 202.
5. BARTLETT J.G., GORBACH S.L., THADEPALLI H. — The bacteriology of empyema, Lancet, 1974, 1, 337.
6. BARTLETT J.G., GORBACH S.L., TALLY F.P., FINEGOLD S.M. — Bacteriology and treatment of primary lung abscess, Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 109, 510.
7. BARTLETT J.G., SUTTER VERA L., FINEGOLD S.M. — Anaerobic pleuropulmonary disease: clinical observations and bacteriology in 100 cases, în: Anaerobic bacteria: role in disease (A. Balows ed.), Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1974, p. 327.

Scanned with OKEN Scanner

8. BARTLETT G.J., SULLIVAN-SIGLER N., LONIE T.J., GORBACH S.L. — Anaerobes survive in clinical specimens despite delayed processing, J. Clin. Microbiol., 1976, **3**, 133.
9. BERCEA O. — Supurațiile bronhopulmonare, în: Tratat de medicină internă, vol. I: Bolile aparatului respirator, Ed. Medicală, București, 1983, p. 816 — 331.
10. BERCEA O. — Erori în tratamentul infecțiilor bronhopulmonare cu germeni anaerobi, Practica luptei antituberculoase, 1984, 197.
11. BERCEA O. — Clinical and bacteriological studies on the comparative efficacy of short-course regimens starting with daily or twice-weekly phases, Pneumoftiziologie, 1985, 34, 2, 116—121.
12. BITTNER J. — A simple method for rapid isolation and identifications of *Bacteroides fragilis*, Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1975, 34, 231.
13. BITTNER J., MUNTEANU V. — Potentiating action of combining metronidazole and penicillin against *C. perfringens* in vitro, Metronidazole: Proceedings, Montreal, May 26—28 1976. Exceepta Medica, 1977, 293.
14. BITTNER J. — Grupul bacteriilor anaerobe patogene, în Bacteriologie medicală, vol. II, Ed. Medicală, București, 1985, p. 540.
15. BITTNER J. — Tiamfenicolul în actualitate, Viața Med., 1985, 32, 455.
16. BITTNER J., ANTOHI M., ARDELEANU I., MUNTEANU V., LEMENI D., MACOVEI AL. — Noi date stabilite în vitro și în vivo asupra sensibilității bacteriilor anaerobe la antibiotice, Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, 1987, p. 32.
17. DRĂGUȘANU E., BERCEA O., STOICESCU P., STAN A., HUMELNICU M., BITTNER J., VOINESCU V., ARDELEANU J., ANTOHI M., MUNTEANU V. —. Incidența florei anaerobe în supurațiile bronhopulmonare, Inst. Cantacuzino, Ses. St. An., 1983, 76.
18. FINEGOLD S.M. — Infections due to anaerobe organisms other than Clostridia, în: Practice of Medicine, vol. III, chapter 27, Harper, Rew. Publischers, Inc., N.y., 1974, p. 9—10.
19. FINEGOLD S.M. — Present status of anaerobic bacteriology and the role of anaerobic organisms in human pathology, în: Actual data on the biology and pathology of anaerobic bacteria, Proceed. of Symp. Edit. Medicală, București, 1977, 9.
20. FINEGOLD S.M. — Anaerobic Bacteria in Human Disease, Academic Press, New York., 1977.
21. FINEGOLD S.M. — Pathogenic Anaerobes, Arch. Intern. Med., 1982, 142, 1988.
22. FINEGOLD S.M. — Current methods for rapid identifications of clinically important anaerobes. Use of direct examination and selective media for rapid identification of clinically important anaerobes, în: Rapid Methods and Automation in Microbiology (Tiltin R.C. ed.), American Society for Microbiology, Washington D.C., 1982, p. 254.
23. FINEGOLD S.M. — Future aspects of the tratment and prophylaxis of anaerobic infections, Drugs Expl. Clin. Res., 1984, X, 3, 179.
24. FINEGOLD S.M. — Anaerobic Bacterial Pulmonary Infections, în: Current Therapy of Respiratory Disease, 1984—1985, B.C. Decker Inc., 1984, 26—32.
25. FINEGOLD S.M. — Susceptibility of anaerobic bacteria to thiamphenicol, Lex transm. Dis , 1984, 11, 4, 430.
26. FINEGOLD S.M., LANCE GEORGE W., MULLIGAN M.E. — Anaerobic Infections (part I) în: Diseaes-a-Month, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1985.
27. HOLLOWAY W.J. — Metronidazole for treatment of pleural and pulmonary infections, în: First United States Metronidazole Conference, Ed. Biomedical Information Corporation, New York, 1982, 11, 285—291.
28. HOOND F.J.C. — The place of metronidazole in the treatment of acute oro-facial infection, J. Antimicrob. Chemother, 1978, 4, (suppl. 71—73.
29. HUXLEY E.J. și alții — Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousnees, Amer. J. Med., 1978, 64, 564—568.
30. INGHAM H.R. și colab. — Metronidazole lcompared with penicillin in the treatment of acute infections, Brit. J. Oral Surg., 1977, 14, 264—269.
31. ISPAS I.T., VAINER E., SOCOȘAN G. — Metronidazolul in tratamentul infecțiilor pleuropulmonare anaerobe, Pneumoftiziologia, 1984, 33, 4, 261.
32. LEVINSON R.M. și colab. — Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abccess, Ann. Int. Med., 1983, 98, 466.
33. MARIANI L. — Cloramfenicolo e tiamfenicolo, Clin. ter., 1978, 86, 195.
34. MARTIN W.J. — Isolation and identification of anaerobic bacteria in the clinical laboratory. A 2-year experience, Mayo Clin. Proc., 1974, 49, 300.

Scanned with OKEN Scanner

Unele aspecte actuale de patologie şi terapeutică bronhopulmonară

AL. JELEA

Într-un articol anterior (7) am expus pe larg mijloacele de apărare mecanică (proprietăţile mucusului, dinamica ciliară, clearance-ul mucociliar ş.a.) şi apărare imunologică insistînd în special pe rolul macrofagului ca secretor de: enzime (proteaze neutre-colagenaze, activatori ai plasminogenului ş.a. — enzime de conversie a plasminogenului-ECA[1], hidrolaze acide, hiperoxiddesmutaza, glutation reductaza ş.a.), mediatori de natură proteică (fibronectina, factorul de creştere al fibroblaştilor, alfa-2-macroglobulina, o proteină acidă-Kaliner, proteine cu activitate antibacteriană, interleukine ş.a.) numeroşi metaboliţi PG[2], TxB_2[3], HETE[4], LTB_4, LT_s[5], sulfopeptide, PAF[6]) şi radicali ai oxigenului (O_2, H_2O_2, OH).

În afară de mijloacele, rezumate mai sus, un alt grup de substanţe cu rol în patologia aparatului respirator sînt neurotansmiţătorii. Se ştie că ei sînt eliberaţi de terminaţiile nervoase ale parasimpaticului, dar şi de numeroase celule neuroendocrine şi terminaţiile amielinice acţionînd atît de la sistemul nervos spre cel imunitar, dar şi invers, de la sistemul imunitar spre cel nervos. Astfel sînt eliberate de terminaţiile nervoase peptide vasoactive intestinale, peptida histidin izoleucina, substanţa P, neurokinine, neuropeptida y, peptida genetic legată de calcitonină, iar de celulele neuroendocrine: bombesina, catacalcina, enkefalina ş a. Dintre acestea, substanţa P are numeroase efecte asupra căilor respiratorii determinînd: *1.* contracţia muşchilor netezi ai bronhiilor; *2.* creşterea permeabilităţii mucovasculare (induce edemul mucoasei bronşice); *3.* creşterea secreţiei bronşice; 4. creşterea conţinutului în mediatori mastocitari; *5.* creşterea chimiotaxiei celulelor inflamatorii.

În legătură cu aspectele patologice mai noi, dependente de apărarea mecanică (mucociliară), putem menţiona sindromul dischineziei ciliare primitive descris de Afzelius în 1975. Simptomatologia dominantă este respiratorie cu debut în copilărie (bronşite repetate şi eventual apariţia de bronşiectazii) însoţit de suferinţe otorinolaringologice (sinuzite, polipoză nazală,

1. ECA — enzima de conversie a angiotensinei (transformă angiotensina I în II şi apare în special la fumători)
2. PG — prostaglandine (eliberate pe calea ciclooxigenazei)
3. Tx — tromboxan (eliberată pe calea ciclooxigenazei)
4. HETE — acid hidroxieicozotretraenoic (eliberate pe calea hipooxigenazei)
5. LT — leucotriene (eliberate pe calea hipooxigenazei)
6. PAF — factor activator plachetar — eliberează amine vasoactive inducînd bronhospasm şi inflamaţie.

Scanned with OKEN Scanner

otite) și manifestarea genitală caracteristică (sterilitate masculină, hipofertilitate și după unii autori sarcini extrauterine la femei). Uneori debutul este aproape asimptomatic.

Sindromul este determinat de o afectare genetică, substratul fiind un defect ultrastructural al tuturor cililor organismului. De aceea, în afară de examenele clasice (radiografie, bronhografie, fibroscopie, explorările funcționale) este util studiul clearance-ului mucociliar, care explorează eficacitatea mișcărilor cililor cu ajutorul unei camere, ce măsoară scăderea particulelor radioactive inhalate prin aerosoli (bolnavii cu dischinezie ciliară primitivă prezintă bătăi ineficiente și deci rețin particulele radioactive). Acest clearance poate fi apreciat aproximativ și prin testul cu zaharină. Foarte util este studiul motilității ciliare prin metodele oscilografică sau stroboscopică (nu la îndemîna oricui). Metoda cea mai sigură, însă, este înregistrarea motilității cililor pe cameră video și studiul mișcărilor cililor — imagine cu imagine.

Examenul principal pentru diagnostic este studiul structurii cililor la microscopia electronică pe fragment de mucoasă bronșică (recoltată pe cale endoscopică) sau de mucoasă nazală. La microscopia electronică se constată următoarele anomalii (19):

— Absența brațului prelungirii interne și externe.
— Absența brațului uneia din ele.
— Absența joncțiunii centrale.
— Absența complexului central.
— Absența joncțiunii periferice.*

În afară de dischinezia ciliară primitivă descrisă de Afzelius, în ultimul timp se discută și despre dischinezia ciliară dobîndită. Astfel, un număr de anomalii ultrastructurale s-au întîlnit în: cancer pulmonar, pneumopatii, reacții alergice acute, tabagism cronic. În aceste cazuri, atingerea cililor este de obicei redusă cu întindere (maximum 5—10% din ei) și este tranzitorie dispărînd în timp.

Prevalența sindromului primitiv este de 1/30 000, iar caracterul constituțional este argumentat de frecvența familiară, numărul crescut de cazuri în unele regiuni izolate din Suedia sau în unele insule izolate din Noua Zeelandă. Tratamentul este simptomatic și de prevenire a infecției bronșice: vaccinare, antibiotice, drenaj postural. De menționat că toate medicațiile care pe cili normali măresc frecvența bătăilor acestora și clearence-ul mucociliar (teofilin-etilendiamina, adrenergicele) sînt ineficace pe cilii patologici.

Un alt aspect discutat în literatura de specialitate este legătura între infecția bronșică (bacteriană sau virală) și accesele de bronhoobstrucție, pa-

* — cilii, ultrastructural sînt constituiți dintr-o piesă centrală (complexul anoxemal), înconjurat de o membrană ciliară, care este o prelungire a membranei celulare.

Anoxema este plantată pe corpii bazali la polul superior al celulei și este constituită din doi microtubi centrali orientați perpendicular pe direcția mișcării cililor și din 9 perechi periferice (9+2). Fiecare pereche este constituită dintr-un microtub complet, numit subfibra A și de un microtub incomplet, în formă de seceră, numit subfibra B. Cele 9 perechi periferice și perechea de microtubi centrali sînt legate prin trei tipuri de conexiuni. Fiecare cil mai conține un manșon central, care învelește perechea centrală și punți de legătură formate din expansiuni (brațe) sub formă de bastonașe curbe cu lungime de 150 Å, cu diametru de 50 Å, dispuse la fiecare 200 Å de-a lungul subfibrei A, punți radiare plecate de la perechile periferice spre cea centrală și de legătur i care unesc perechile periferice între ele (19).

Scanned with OKEN Scanner

sageră sau persistentă. Se știe de mult că o infecție bronșică poate să inducă accese de bronhoobstrucție și că 40% din cazurile de infecție bronșică virală au fost la baza episoadelor bronhoobstructive ale copiilor și în 10% a adulților (5). Se mai știe că hiperreactivitatea bronșică este la baza crizelor de dispnee paroxistică (obstrucție bronșică și se mai presupune că această hiperreactivitate este constituțională. Studii pe gemeni univitelini au sugerat că hiperreactivitatea bronșică, spre deosebire de ceea ce era admis, poate fi și dobîndită, cauza cea mai frecventă a hiperreactivității bronșice dobîndite fiind infecția și în special cea virală.

Patru ipoteze (14, 10) au fost emise pentru a explica relația dintre infecția bronșică și hiperreactivitatea bronșică.

1. Teoria cea mai veche este în legătură cu alergia microbiană care presupune că se produce o sensibilizare la bacteriile cantonate în mucoasa căilor respiratorii și ar induce reacția reaginelor. În acest caz, bacteriile ar juca rolul alergenilor respiratori habituali. Această ipoteză a dus la aplicarea în practică a testelor cutanate cu extracte microbiene pentru diagnostic și la hiposensibilizarea cu extracte bacteriene pe plan terapeutic. Din nefericire, timpul a arătat, însă, că o astfel de atitudine practică nu a dat rezultatele așteptate, întrucît deseori testele cutanate sînt pozitive la persoane fără hiperreactivitate bronșică, iar terapeutic hiposensibilizarea în cazurile cu hiperreactivitate bronșică nu au dus la succese notabile. Mai mult însă, unii autori au utilizat suspensie de microbi (inactivați) existenți normal în căile respiratorii (Bronhodin) în cursul acutizărilor infecțioase sub formă de stimulare microbiană forțată (4) fără să observe accentuarea bronhospasmului (vom reveni asupra acestei metode de tratament).

2. S-a constatat că extracte bacteriene sau bacterii omorîte ar putea avea o acțiune directă asupra mastocitelor, fără intervenția anticorpilor IgE. Church a arătat că degranularea mastocitelor s-ar produce și în prezența germenilor omorîți. Este posibil ca germenii să determine obstrucția bronșică nu numai prin reacție inflamatorie, ci printr-o reacție directă cu arborele bronșic. Inhalarea unei suspensii omorîte de *H. Influenzae* determină bronhoconstricție la bolnavii cu boli cronice nespecifice respiratorii (23). Bronhoconstricția bifazică s-a observat la bolnavii cu hiperreactivitate bronșică evidentă și nu s-a observat la cei cu reactivitate normală. Reacția bifazică, obținută prin administrarea de endotoxină *H.I.* (precipitinogenele purificate mimează doar reacția) se poate explica prin aceea că bacteriile, prin endotoxina lor, acționează direct asupra bronșiilor (bronhoconstricție), iar reacția tardivă poate fi consecința atît a acțiunii directe a endotoxinelor sau o reacție întîrziată de tip III. Efectul de potențare al germenului sau al produsului bacterian (endo- sau exotoxina) asupra bronhoobstrucției pare de asemenea posibil printr-un mecanism neimunologic, întrucît endotoxina de *E. coli* poate mări răspunsul alfa-adrenergic la nivelul bronhiei (s-a obținut o creștere a răspunsului de 1 000 de ori pe preparate de mușchi bronșici prelevate de la bolnavi cu bronșită cronică, spre deosebire de o creștere de numai 2—10 ori pe preparate de la bolnavi cu bronhie normală) (Simson B.G. și colab., Scand. J.Resp. Diss., 53, 227) (18).

Se pare că mecanismul neimunologic al bronhoconstricției este mediat de lectine (glicoproteine care se leagă și interacționează cu hidrații de carbon din membrana celulară a germenului). Această interacțiune determină o serie

Scanned with OKEN Scanner

de răspunsuri biologice ca: aglutinarea, mitogeneza și eliberarea de mediatori bronhoobstructivi (6, 13, 18). Lectinele se găsesc în multe alimente, iar recent au fost detectate pe suprafața celulelor umane și a germenilor grampozitivi și gramnegativi. Această ultimă informație a permis ipoteza eliberării de histamină deci bronhoobstrucție pe cale neimunologică (fig. 1) (6, 10, 13). Se poate spune deci că bacteriile pot induce bronhospasm pe cale neimunologică (6, 13).

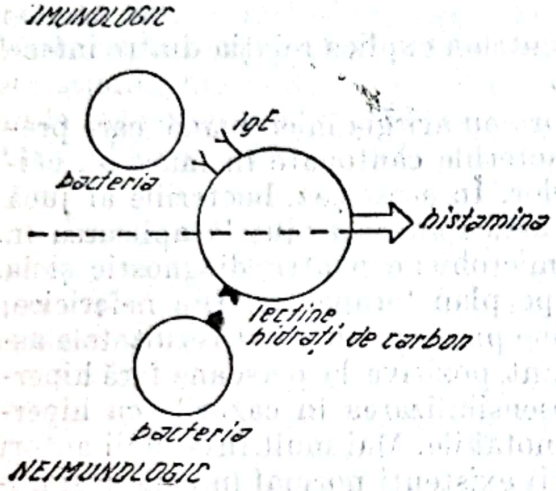


Fig. 1 — Eliminare de mediatori chimici (histamină) prin acțiune de *trigger* a germenilor prin 2 mecanisme diferite: imunologic și neimunologic. În primul caz, germenele (antigen) determină eliberarea de histamină prin fixarea pe IgE. În cel de al doilea, reacția este mediată de lectine din membrana celulei umane prin intermediul hidraților de carbon din membrana bacteriei (după 13).

3. Unii autori susțin ipoteza că hiperreactorii bronșici provoacă un dezechilibru al sistemului nervos autonom, cu o activitate crescută a sistemului vagal (11). După ei, infecția bronșică ar determina descuamarea stratului superficial al epiteliului bronșic, ajungîndu-se astfel la dezgolirea desmozomilor, care leagă celulele epiteliale între ele; în felul acesta, receptorii nervoși ai sistemului vagal, care se găsesc între celulele epiteliale fiind descoperiți (dezgoliți) ar determina reacții anormale ale sistemului vagal, știut fiind că vagul este acela care induce bronhospasmul. Clinic, această ipoteză ar explica tusea reziduală, care persistă săptămîni de zile după o infecție virală și eventualul bronhospasm, care are ca moment inițial *(trigger)* infecția virală. Se știe că multe crize de obstrucție bronșică pasageră urmează unei infecții virale, dar explicația care se dădea era că această infecție ar deschide porțile unei sensibilizări specifice.

O serie de autori (Empey, 1983*, Sherter și Polnitsky, 1981**) au arătat că la persoane cu reactivitate bronșică normală infecția virală a căilor aeriene superioare induce o hiperreactivitate bronșică dobîndită, evidențiabilă la proba cu histamină și metacolină, hiperreactivitate care nu dispare decît după 6 săptămîni. Această observație întărește ipoteza că bronhoobstrucția în cazul în speța este indusă fără participarea unui mecanism imunologic.

De menționat că pentru refacerea mucoasei bronșice și reacoperirea receptorilor nervoși este necesar un timp îndelungat, infecția virală determinînd: 1. descuamarea și distrugerea epiteliului ciliar; 2. compromiterea apă-

* Empey D.W., Europ. J. Resp. Diss., 1983, 64, 366.
** Sherte C.B., Polnitsky C.A., Clin. Chest. Med., 1981, 2, 67.

Scanned with OKEN Scanner

rării mecanice prin afectarea cililor și deci a *clearence*-ului mucociliar; 3. obstrucția căilor aeriene (Sherter și Polnitsky, Stempel și Boucher, 1981*).

4. În sfîrșit, căutîndu-se IgE specifici pentru bacterii, acestea nu au fost puse în evidență. În schimb s-au găsit IgE specifici pentru virusuri [Welliver și colab. (21) au pus în evidență IgE specifici pentru virusul sincițial respirator]. Acești anticorpi nu apar decît la persoanele care prezintă bronhospasm, spre deosebire de indivizii infectați, dar fără bronho- sau bronhiolospasm la care nu se constată creșterea titrului de IgE.

Toate aceste ipoteze nu clarifică mecanismul bronhospasmului legat de infecția bronșică, pledînd însă pentru ideea că acesta nu este unic; se pare că mecanismul este multiplu, combinat sau izolat, în care participă atît o componentă imunologică, un dezechilibru de sistem nervos autonom și probabil multe alte mecanisme, care fac atît de dificilă descoperirea cauzei și aplicarea cu succes a tratamentului etiologic adecvat.

În ceea ce privește posibila declanșare a bronhoobstrucției intra- sau post infecție bronșică prin mecanismul din cadrul ipotezei 3 (vezi mai sus) putem să ne referim și la cunoștințele actuale în legătură cu bronhoobstrucția indusă de efort sau hiperventilație. Se știe că bronhoobstrucția indusă de efort apare la subiecți astmatici, cu toate că răspunsuri asemănătoare apar și la persoanele sănătoase. Se știe, de asemenea, că în cursul efortului, la astmatici apare inițial o bronhodilatație, urmată de bronhoobstrucție, care atinge maximum la 2—5 minute după întreruperea efortului și este de durată scurtă, de cel mult 30—40 de minute. S-a mai observat că efortul din cursul înotului provoacă mult mai rar crize de bronhoobstrucție decît alergarea și s-a pus întrebarea dacă nu cumva umiditatea aerului ar avea un efect de diminuare a bronhoobstrucției.

O serie de autori, însă, au emis ipoteza pierderii de căldură prin arborele respirator, întrucît s-a constatat că aerul rece și uscat induce bronhoobstrucție maximă, iar cel cald și umed o bronhoobstrucție redusă. Se ajunge, astfel, la presupunerea că efortul în sine nu este cauza declanșării bronhoobstrucției, ci pierderea de căldură în căile aeriene mari (de menționat că în cursul efortului nu au fost puși în evidență mediatori chimici). S-a mai constatat, însă, că repetarea efortului induce la a doua probă o netă scădere a reacției bronhoobstructive. Unii autori, studiind bronhoobstrucția la efort, au constatat că sînt necesare 4 ore ca subiectul să răspundă cu un nou bronhospasm la efort și au presupus că bronhoobstrucția este determinată printr-un mecanism cu eliberare de mediatori stocați în mastocite, iar perioada refractară este consecința epuizării acestui stoc (3). În sfîrșit, Kay a reușit să pună în evidența NCF** în cursul astmului la efort***.

Aceste date în legătură cu bronhospasmul indus de efort și cel prin hiperventilație ne fac să ne gîndim la posibilitatea ca tusea reziduală sau bronhoobstrucția postinfecție virală să fie induse de excitarea zonelor termodependente din bronhiile mari, a căror mucoasă a fost lezată (vezi mai sus) de afecțiunea virală și care a dus la o excitabilitate mai mare a terminațiilor vagale, luînd în considerație observația clinică a apariției accesului de bronhoobstrucție sau tuse la contactul cu aerul rece.

* Stempel D.A., Boucher R.C., Med. Clin. of N. America, 1981, 65, 1 045
** NCF — factor chemotactic al neutrofilelor.
*** Lee Th., Toshikazu N., Papageneorgiou N., Ikuka Y., Kay A.B., New Engl. J. Med., 1983, 308, 1502.

Scanned with OKEN Scanner

Ca un alt exemplu de posibil mecanism de inducere a bronhospasmului sau de implicații cu alte organe, cu sau fără legătură de la cauză la efect, putem cita observația asocierii refluxului gastroesofagian la astmatici care s-a observat la cazurile grave de astm (16). Se pare că refluxul este secundar astmului, dar sînt autori care au observat cazuri de reflux gastroesofagian persistent, care este posibil să fi condiționat apariția astmului. În legătură cu mecanismul care ar putea să genereze sau mai bine spus să întrețină un astm în caz de reflux gastroesofagian ar fi reflexul vagal esobronșic (iritația esofagului inferior prin regurgitație acidă determină acest reflex, care este bronhoconstrictor și indus de vag). Un alt mecanism propus ar fi producerea anormală de reagine la nivelul mucoasei esofagului inferior, a cărei lezare ar permite pătrunderea alergenilor digestivi.

După această paranteză, am putea conchide revenind la legătura dintre infecția bronșică și bronhospasm, că acesta din urmă apare pe un arbore bronșic hiperreactiv constituțional sau dobîndit, asupra căruia acționează o serie de stimuli și la care răspunsul este univoc (fig. 2) (14).

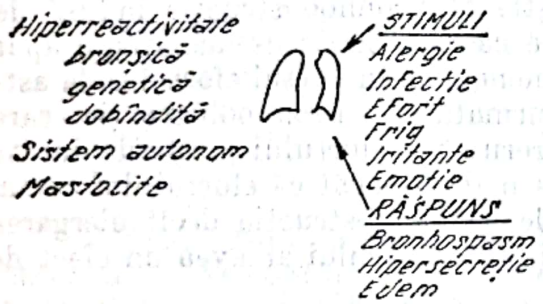


Fig. 2 — Schema interrelației dintre varietatea stimulilor, care acționează asupra organului țintă și răspunsul univoc al acestuia.

După această trecere în revistă a relației dintre infecția bronșică și bronhoobstrucție, considerînd că infecția bronșică este în strînsă legătură cu mijloacele de apărare ale arborelui respirator, vom încerca în cele ce urmează să reamintim unele date din literatură, în legătură cu stimularea acestor mijloace de apărare.

În arsenalul mijloacelor de mărire a apărării aparatului respirator de infecție, pe primul plan sînt vaccinurile, care încearcă prin stimulare să crească rezistența organismului sau prin hiposensibilizare să-i reducă hiperreactivitatea. Din păcate, pînă în prezent nu există încă un vaccin bacterian care să-și fi dovedit cert eficacitatea și inocuitatea (Pepys).

S-au utilizat multă vreme tot felul de vaccinuri, începînd cu vaccinul din sputa bolnavului, pînă la diferite produse cu numeroase suşe microbiene. În ultimul timp s-au comunicat rezultate încurajatoare cu o serie de produse tipizate.

Astfel, la noi în țară unii autori (4) au utilizat în bronșita cronică acutizată și astm infecțios, concomitent cu medicația clasică (antibiotice, bronhodilatatoare și antiinflamatoare) stimularea microbiană forțată cu Bronhodin*. Bronhodinul nediluat s-a administrat în injecții subcutanate, a 2-a și a 5-a zi de la începerea tratamentului în doză de 2 ml. Rezultatele au fost

* Produs polimicrobian din germeni gramnegativi și grampozitivi (Streptococcus faecalis, Stafilococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae, Neisseria càtarrhalis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa) al Institutului Cantacuzino. Este utilizat ca imunostimulator și hiposensibilizant.

Scanned with OKEN Scanner

foarte bune constatîndu-se o reducere mai rapidă a simptomelor, scurtarea duratei de tratament şi lipsa de reacţii secundare (de menţionat că nu s-a observat nici un caz de reacţie bronhoobstructivă acută, bolnavii fiind deja sub acţiunea bronhodilatatoarelor). Autorii afirmă că a existat o corelaţie evidentă între reacţia inflamatorie locală, reacţia generală, dinamica testelor de laborator şi evoluţia bolii.

O altă metodă de vaccinare este comunicată de către autori (2) care au utilizat produsul Ribomunyl, care conţine patru suşe microbiene *(K. pneumoniae, D. pneumoniae, S. pyogenes* şi *H. influenzae)* responsabile de 80% din infecţiile nespecifice ale aparatului respirator şi în special cu *b. Friedländer*, care prin intermediul proteoglicanilor membranari stimulează fagocitoza macrofagelor şi activitatea litică a celulelor N şi K. Se prezintă sub două forme: aerosoli* şi liofilizat de injectat**.

Se administrează sub formă de pufuri (aerosoli), de trei ori pe zi, sau aerosoli asociaţi cu injecţii subcutanate în săptămînile 1, 2, 3 şi 8. S-a ajuns la concluzia că imunoterapia cu ribozomi de tip Ribomunyl permite protejarea eficace a celor suferinzi de infecţii cronice bronşice recidivante. S-a observat o scădere a frecvenţei episoadelor infecţioase şi a severităţii lor, determinînd o reducere importantă a utilizării antibioticelor. Se menţionează că tratamentul combinat (aerosoli plus injecţii) a dat rezultatele cele mai bune, iar efectele secundare sînt minime (2)***.

Un alt produs, cunoscut mai de mult este de asemenea menţionat cu rezultate bune. Este vorba de utilizarea lizatului bacterian liofilizat (Broncho-Vaxom****), care conţine opt germeni frecvent întîlniţi în infecţiile bronşice. Rezultatele după administrarea orală a acestui imunostimulent sînt relatate ca bune***** atît prin urmărirea parametrilor clinici (reducerea frecvenţei acutizărilor şi scăderea duratei episodului acut) cît şi a celor paraclinici. Ultimele sînt atestate de: ameliorarea deficienţelor membranei limfocitului T, creşterea răspunsului nespecific policlonal, atît la bolnavi cît şi la subiecţii sănătoşi, creşterea uşoară a complexelor imune circulante. Se administrează 10 zile pe lună o capsulă pe zi timp de 3 luni.

Nu putem încheia aceste scurte prezentări ale mijloacelor de întărire a rezistenţei faţă de infecţii, fără să reamintim o serie de măsuri simple, asupra cărora am insistat de mai multe ori (8) care îndepărtează condiţiile favorizante ale instalării acutizărilor la bronşitici. Se ştie că fumatul, expunerea la poluanţi atmosferici şi în special la frig favorizează apariţia acutizărilor

* Fracţiuni ribozomale (2 mg obţinute prin extragerea din culturi microbiene a ribozomilor de: *Klebsiella pneumoniae* (30%), *Streptococcus pyogenes A* (30%), < *Haemophylus influenzae* (5%), fracţiuni membranare de *K. pneumoniae* (3 mg), tiomersal (0,48 mg).

** Fracţiuni ribozomale: 0,010 mg de ribozomi titraţi 70% ARN (corespunzînd la 0,015—0,020 mg liofilizat în aceleaşi proporţii ca şi în aerosoli) şi o fiolă de solvent pentru injecţie subcutanată.

*** Noi n-am avut decît un singur caz tratat cu Ribomunyl, cu rezultate bune.

**** Se administrează sub formă de capsule, care conţin 7 mg de lizat bacterian liofilizat corespunzînd la 6×10^9 din următorii germeni: *Haemophillus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae* şi *ozenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* şi *viridans, Neisseria catarrhalis.*

***** Noi nu am avut decît 6 bolnavi trataţi cu Broncho-Vaxom iar rezultatele au fost satisfăcătoare.

Scanned with OKEN Scanner

bronșitice. Dacă în ceea ce privește fumatul și atmosfera poluată medicul reușește să convingă în majoritatea cazurilor pe bolnav de necesitatea evitării lor, imprudențele cotidiene, în funcție de specificul activității, sînt neluate în seamă.

Astfel, trecerea dintr-o cameră încălzită în una friguroasă poate favoriza acutizarea bronșitică. Același rol îl poate avea pentru bronhopatul cronic ingerarea de băutură rece de la frigider sau robinet, respirarea aerului rece din frigider în timpul căutării mîncării (la bătrîni sau în timpul lucrului la frigider — dezghețare), ieșirea rapidă pe timp scurt de la cald la rece (pe balcon din cameră încălzită în timpul iernii, din spălătorie pe coridoare reci etc.). De asemenea, se va evita o locuință umedă și supraîncălzită la culcare și care se răcește în timpul nopții. Toate aceste mici situații habituale pot favoriza acutizările bronșitice.

Cel mai important factor de risc, care trebuie combătut, este autopoluarea prin fumat. Nu vom insista asupra lui, ci menționăm doar că în ultimul timp o serie de autori au insistat asupra rolului lui în patologia copilului. Astfel Yue Chen (22) insistă asupra rolului fumatului pasiv asupra frecvenței patologiei respiratorii la nou-născuți în primele 18 luni de viață și ajunge la concluzia că riscul de îmbolnăvire la nou-născuți, ai căror părinți fumează, este de 1,89 față de nou-născuții ai căror părinți nu fumează. Studiul făcut pe 1 058 de nou-născuți mai arată că influența nocivă a fumatului pasiv este independentă de greutatea copilului, tipul de alimentație și de alți parametri. De menționat că în cazul în care părinții fumează sub 10 țigări pe zi, coeficientul scade de la 1,89 la 1,17.

Tot în legătură cu fumatul, Rubin (17) arată că acesta influențează greutatea fătului în condițiile de sarcină la termen, iar în 68% din cazuri și fumatul pasiv are același efect. În domeniul pneumopatiilor acute, menționăm atenționarea unor autori (15) asupra inducerii pneumoniei cu eozinofile de către salazopirină, frecvent utilizată în tratamentul unor boli inflamatorii ale colonului. Drogul, avînd un metabolism genetic determinat, efectele secundare apar la persoanele cu acetilare lentă sub două forme: eozinofilia pulmonară reversibilă și alveolita fibrozantă subacută, rapid letală, dar din fericire foarte rară. Determinarea pulmonară nu cedează la întreruperea tratamentului, ci doar la corticoterapie (15).

Tot în legătură cu determinările pulmonare în cursul altor boli se menționează determinările extradigestive ale salmonelozelor netifice, care la nivelul plămînului sînt foarte rare (1%) (12). Ele apar sub forma pneumoniei lobare uni- sau bilaterale, abcese sau pleurezii serofibrinoase sau purulente; diagnosticul se face mai puțin prin evidențierea germenilor în spută sau în lichidul pleural, cît mai ales prin hemocultură (20).

În domeniul tratamentului, la al V-lea Congres mediteranean de chimioterapie (Cairo) s-a insistat pe observația că majoritatea pneumoniilor sînt determinate de germenii intracelulari *(Chlamidia, Legionella)* sau germeni amembranari *(Mycoplasma)*, pneumococul pierzîndu-și locul preponderent din trecut. De aceea, se recomandă ca tratament administrarea în special de macrolide (singurele care pot pătrunde în macrofage) sau betalactamine.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. BOUSHY H.A., HOLTZMAN M.J., SCHELLER J.R., NADEL J.A. — Bronchial hyperreactivity, Amer. Rev. Resp. Dis., 1980, 121, 389.
2. GIRAUD P.I., GUMOVSKI P.L., CHAVEZ A., LECH B. — Etude clinique et biologique d'un vaccin ribosomal lors d'infection chronique de voies respiratoires superieurs, Med. Hyg., 1987, 1 685, 174.
3. GODFREY S. — Pathologie de l'asthme d'effort et de l'asthme par hyperventilation, Série sur l'asthme (Sandoz) 1984, 10, 11.
4. FILIP V., BREZEANU AL., IONESCU M. — Stimularea microbiană forțată în cursul infecțiilor respiratorii, Med. Int., 1986, 4, 369.
5. HUDGEL A.W., LONGSTON L., SELNER J.C., McINTOSH K. — Viral bacterial infections in adults with chronic asthma, Amer. Rew. Resp. Dis., 1979, 120, 39.
6. JENSEN C. și colab. — Allergy, 1982, 39, 451.
7. JELEA AL. — Unele aspecte de apărare, imunopatologie și terapie pulmonară în: Actualități de medicină internă (sub red. St. Suțeanu), Edit. Medicală, București, 1985.
8. JELEA AL. — Terapeutica medicală (sub. red. R. Păun), Edit. Medicală, București, 1982.
9. LÖWHAGEN O. — Bronchial Hyperreactivity, Allergy Today, 1985, 1, 4, 39.
10. MICHEL F.B., GODARD PH., BOUSQUET J.L. — L'asthme intrinsecque et ses mediateurs, Med. Hyg., 1987, 1 685, 160.
11. NADEL J.A. — J. Aller. Clin. Imun., 1984, 73, 651.
12. NIELSEN O.H. — Sulfasalazine intolerance, Scand. J. Gastr. 1983, 17, 389.
13. NORN SV., SCOV P. ST., JENSEN C. — Bacterial and viral infections in asthma, Allergy Today, 1985, 1, 4, 37.
14. PECOUD A. — Infection et hyper reactivité bronchique, Med. Hyg., 1987, 1 685, 1 471.
15. PENALBA C., STAMBACH Y. — La salazosulfapyridine responsable de pneumonie a eozinophiles, Presse Med., 1987, 2, 80.
16. PERRIN-FAYOLL M. — Reflux gastro-eosophagien et asthme — problemes actuels, Med. Hyg., 1987, 1685, 160.
17. RUBIN D.H., KRASILNIKOFF P.A., LEVENTHAL J.M., WEILLE B., BERGET A. — Effect of Passive Smoking on Birth-Weight, Lancet, 1986.
18. SIMONSON B.G. și colab. — Scand. J. Resp. Dis., 1972, 53, 227.
19. SOUQUET P.J., TOURAINE R. — Diskinésie biliaire et pathologie respiratoire, Med. Hyg., 1986, 1 671, 2 493.
20. TAVIAT B. și colab. — Infiltrats pulmonaires a salmonelles non typhoïdiques, Press Med., 1987, 2, 82.
21. WELLIWER R.C. și colab. — New Engl. J. Med., 1985, 305, 841.
22. YUE CH., WAUXIAN L., SGUZHANG YA — Brit. Med. J., 1986, 293.
23. ZWAN J.C. VAN DER și colab. — Clin. Allerg., 1982, 12, 547.

Scanned with OKEN Scanner

Cancerul pulmonar

M. VOICULESCU

Cancerul pulmonar reprezintă principala cauză de deces prin boli neoplazice la bărbați și probabil curînd va ocupa primul loc și la femei (American Cancer Society, 1986). În ultimele decenii morbiditatea prin cancer pulmonar a crescut constant și independent de perfecționarea mijloacelor de diagnostic sau creșterea duratei de viață a populației, astfel încît, în 1986 în S.U.A. s-au înregistrat 149 000 de noi cazuri (100 000 bărbați, 49 000 femei), ceea ce reprezintă 22% din totalul cancerelor la bărbați (primul loc) și 10% la femei (al doilea loc, după cancerul de sîn) (Beard și colab., 1985; Minna și colab., 1986).

Creșterea morbidității este mai rapidă la femei și s-a plafonat sau a regresat în unele țări la bărbați (Anglia, S.U.A.). Raportul bărbați-femei a scăzut de la 6,8/1 în 1960 la 1,3/1 în 1984 (Andrews și colab., 1985). Fenomenul reflectă cu o întîrziere de 20—30 de ani tendința sporită a femeilor de a fuma și activa în meserii, altădată rezervate exclusiv bărbaților. În prezent 23,6% dintre bărbați și 20% dintre femei fumează, cu modificarea raportului bărbați-femei de la 10/1 în 1950 la 1 în 1985 (Stellmann și Garfinkel, 1986). Se apreciază că 67,8% dintre băieți și 72% dintre fete au încercat fumatul și că 16—18% rămîn fumători, ceea ce pentru fete reprezintă o creștere cu 10% față de 1960 (Larrieau și colab., 1985). Chiar dacă în viitor numărul fumătorilor și consumul de țigări va scădea, nivelul morbidității va continua să rămînă o perioadă de timp ridicat, corespunzător decalajului dintre expunerea cancerigenă și apariția modificărilor de metaplazie scaumoasă și transformare anaplastică a epiteliului bronșic.

De peste două decenii, rata de supraviețuire la 5 ani în cancerul pulmonar se menține la un nivel redus, sub 10—12% (Berlin și colab., 1984). Spre deosebire de alte cancere (gastric, colono-rectal), în cancerul pulmonar, majoritatea bolnavilor sînt depistați într-un stadiu avansat, inoperabil. Nici un caz de cancer pulmonar cu celule mici (anaplastic) și numai 20—25% dintre celelalte cancere pulmonare sînt potențial rezecabile. La tineri numărul cazurilor chirurgicale nu depășește 15% (Larrieau și colab., 1985).

Dacă ținem seama că după toracotomie 1/4 din cazuri sînt declarate nerezecabile și că dintre cei operați 3/4 recidivează local sau dezvoltă metastaze, rezultă că majoritatea cazurilor sînt substandializate, preoperator și că numai 7% dintre bolnavi sînt curabili chirurgical (Spiro, 1984). Frecventa recidivelor neoplazice pe un interval mediu de urmărire de 5 ani este de

Scanned with OKEN Scanner

17—33%, cu o pondere mai mare în adenocarcinomul bronșic, la bolnavii în stadiul N_1 și la toți aceia la care antigenul carcinoembrionic depășește 2,5 ng/ml (Gail și colab., 1984; Berlin și colab., 1984; Iascone și colab., 1986). În 15—37% din cazuri se descoperă metastaze postoperator, majoritatea localizate în sistemul nervos central și glanda suprarenală (Spiro, 1984; Webb și colab., 1985). Indiferent de progresele chirurgiei toracice, speranța de viață a bolnavilor cu cancer pulmonar va stagna, atita timp cît numărul bolnavilor rezecabili va rămîne mic. În aceste condiții, se estimează că 4/5 din cancerele pulmonare nou descoperite vor deceda în următorii doi ani, jumătate dintre aceștia în primele 6 luni. Nici unul dintre bolnavii cu cancer pulmonar cu celule mici, anaplastic, nu va supraviețui peste 2 ani, deși recent unii autori consideră că 5—10% din cazuri sînt rezecabile sau că răspund bine la iradiere sau polichimioterapie citostatică, cu supraviețuiri de peste 2 ani (Vogelsang și colab., 1985; Minna și colab., 1986). La aceștia, rata recăderilor postoperator este de peste 70% (Vogelsang și colab., 1985).

Depistarea cancerului pulmonar într-un stadiu rezecabil este limitată de mai mulți factori. Pînă în prezent, nu dispunem de un marker antigenic tumoral specific și nici de metode sensibile și ieftine pentru depistarea în masă. Antigenul carcinoembrionic, întîlnit în 2—3 din cazuri, este lipsit de specificitate și sensibilitate mai ales la categoria de bolnavi cu tumori mici, potențial rezecabile. Frecvența rezultatelor fals negative la acest subgrup de bolnavi este de 40% (Rohwedder, 1982). Cu toate acestea antigenul carcinoembrionic rămîne un marker util în aprecierea masei tumorale reziduale și a riscului de recidivă neoplazică postoperator (Spiro, 1984; Buccheri și colab., 1986). Testarea altor markeri tumorali în cancerul pulmonar nu a dat satisfacție (alfa fetoproteina) sau este în curs de evaluare (antigenul tisular polipeptidic, enolaza neuronal-specifică). Markerii biologici (ACTH, ADN, parathormonul, gonadotropina corionică, calcitonina, insulina, serotonina, histamina, prostaglandinele etc.), prezenți în 10—15% din cazuri ca secreții hormonale ectopice, au o arie restrînsă de diagnostic și nu pot fi utilizați pentru depistarea cancerului pulmonar în masă (Rohwedder, 1982; Benson și colab., 1986). Cu ajutorul anticorpilor monoclonali marcați cu I^{131} s-au evidențiat tumori mai mici de 10 cm, precum și un antigen tumoral al carcinomului cu celule mici anaplastic în biopsiile prelevate prin bronhoscop (Spiro, 1984; Postumus și colab., 1986).

Sub egida National Cancer Institute (NCI), trei mari centre medicale din S.U.A. au urmărit timp de 5 ani 31 360 bărbați în vîrstă de peste 45 de ani și fumători a peste 20 de țigări pe zi, în vederea depistării cancerului pulmonar într-un stadiu precoce. Spre deosebire de alte studii similare, cercetarea a beneficiat de o mai bună organizare și prelucrare statistică a rezultatelor, iar cazurile de carcinom bronșic ocult (citologie pozitivă, examen radiologic negativ) au fost examinate fibroscopic pînă la nivel de bronșie subsegmentară, pentru localizarea tumorii în vederea operației.

La sfîrșitul perioadei de urmărire s-au identificat 223 cazuri de carcinom bronșic (0,71%), dintre care 42,6% scuamos, 31,8% adenocarcinom, 15,2% carcinom cu celule mari, 11,2% carcinom cu celule mici anaplastic și într-un caz tumoră carcinoidă. Distribuția cazurilor pe stadii a fost: 47,08% stadiul I, 7,62% stadiul II și 45,3% stadiul III. Depistarea cazurilor s-a făcut în 63 din 10 223 cazuri prin radiografie singură (0,62%) și în 16d0 din 21 127 cazuri prin radiografie plus examenul citologic al sputei (0,76%).

Scanned with OKEN Scanner

17—33%, cu o pondere mai mare în adenocarcinomul bronșic, la bolnavii în stadiul N_1 și la toți aceia la care antigenul carcinoembrionic depășește 2,5 ng/ml (Gail și colab., 1984; Berlin și colab., 1984; Iascone și colab., 1986). În 15—37% din cazuri se descoperă metastaze postoperator, majoritatea localizate în sistemul nervos central și glanda suprarenală (Spiro, 1984; Webb și colab., 1985). Indiferent de progresele chirurgiei toracice, speranța de viață a bolnavilor cu cancer pulmonar va stagna, atîta timp cît numărul bolnavilor rezecabili va rămîne mic. În aceste condiții, se estimează că 4/5 din cancerele pulmonare nou descoperite vor deceda în următorii doi ani, jumătate dintre aceștia în primele 6 luni. Nici unul dintre bolnavii cu cancer pulmonar cu celule mici, anaplastic, nu va supraviețui peste 2 ani, deși recent unii autori consideră că 5—10% din cazuri sînt rezecabile sau că răspund bine la iradiere sau polichimioterapie citostatică, cu supraviețuiri de peste 2 ani (Vogelsang și colab., 1985; Minna și colab., 1986). La aceștia, rata recăderilor postoperator este de peste 70% (Vogelsang și colab., 1985).

Depistarea cancerului pulmonar într-un stadiu rezecabil este limitată de mai mulți factori. Pînă în prezent, nu dispunem de un marker antigenic tumoral specific și nici de metode sensibile și ieftine pentru depistarea în masă. Antigenul carcinoembrionic, întîlnit în 2—3 din cazuri, este lipsit de specificitate și sensibilitate mai ales la categoria de bolnavi cu tumori mici, potențial rezecabile. Frecvența rezultatelor fals negative la acest subgrup de bolnavi este de 40% (Rohwedder, 1982). Cu toate acestea antigenul carcinoembrionic rămîne un marker util în aprecierea masei tumorale reziduale și a riscului de recidivă neoplazică postoperator (Spiro, 1984; Buccheri și colab., 1986). Testarea altor markeri tumorali în cancerul pulmonar nu a dat satisfacție (alfa fetoproteina) sau este în curs de evaluare (antigenul tisular polipeptidic, enolaza neuronal-specifică). Markerii biologici (ACTH, ADN, parathormonul, gonadotropina corionică, calcitonina, insulina, serotonina, histamina, prostaglandinele etc.), prezenți în 10—15% din cazuri ca secreții hormonale ectopice, au o arie restrînsă de diagnostic și nu pot fi utilizați pentru depistarea cancerului pulmonar în masă (Rohwedder, 1982; Benson și colab., 1986). Cu ajutorul anticorpilor monoclonali marcați cu I^{131} s-au evidențiat tumori mai mici de 10 cm, precum și un antigen tumoral al carcinomului cu celule mici anaplastic în biopsiile prelevate prin bronhoscop (Spiro, 1984; Postumus și colab., 1986).

Sub egida National Cancer Institute (NCI), trei mari centre medicale din S.U.A. au urmărit timp de 5 ani 31 360 bărbați în vîrstă de peste 45 de ani și fumători a peste 20 de țigări pe zi, în vederea depistării cancerului pulmonar într-un stadiu precoce. Spre deosebire de alte studii similare, cercetarea a beneficiat de o mai bună organizare și prelucrare statistică a rezultatelor, iar cazurile de carcinom bronșic ocult (citologie pozitivă, examen radiologic negativ) au fost examinate fibroscopic pînă la nivel de bronșie subsegmentară, pentru localizarea tumorii în vederea operației.

La sfîrșitul perioadei de urmărire s-au identificat 223 cazuri de carcinom bronșic (0,71%), dintre care 42,6% scuamos, 31,8% adenocarcinom, 15,2% carcinom cu celule mari, 11,2% carcinom cu celule mici anaplastic și într-un caz tumoră carcinoidă. Distribuția cazurilor pe stadii a fost: 47,08% stadiul I, 7,62% stadiul II și 45,3% stadiul III. Depistarea cazurilor s-a făcut în 63 din 10 223 cazuri prin radiografie singură (0,62%) și în 16d0 din 21 127 cazuri prin radiografie plus examenul citologic al sputei (0,76%).

Scanned with OKEN Scanner

Sensibilitatea diagnostică a examenului radiologic a fost de 77% iar a examenului citologic al sputei de 41,8%. Dacă ne referim numai la cazurile de carcinom bronșic scuamos în stadiul I, cu rata de supraviețuire la 5 ani de peste 80%, observăm că examenul citologic al sputei depistează singur 37% din cazuri, ceea ce sporește sensibilitatea diagnostică pentru acest tip histologic de cancer la 6,72%.

Rata de supraviețuire la 5 ani a bolnavilor operați în stadiul I, indiferent de tipul histologic a fost de 80%, față de sub 10% pentru stadiul III. Supraviețuirea la 5 ani, raportată la tipul histologic, indiferent de stadiu, a fost de 70% pentru carcinomul scuamos și de 25% pentru adenocarcinom și carcinomul cu celule mari. Nici unul dintre bolnavii cu carcinom cu celule mici anaplastic nu a supraviețuit peste 2 ani. Rata de supraviețuire globală la 5 ani a fost de 45%. Costul cercetării s-a ridicat la 25 milioane dolari (Berlin și colab., 1984).

Se observă că examenul radiologic și citologic al sputei are sensibilitate diagnostică redusă și că sînt complementare în depistarea carcinomului bronșic în stadiul I. Caracterul complementar al celor două metode derivă din randamentul diagnostic mai bun al fiecăreia pentru un anume tip histologic și localizare bronșică. Tumorile periferice sînt mai bine depistate radiologic, în timp ce carcinomul scuamos și localizările centrale, pe bronhiile mari și la nivelul lobilor inferiori, se depistează mai bine prin examen citologic al sputei. Limita inferioară de detecție radiologică este de 0,6 cm pentru tumorile neacoperite de coaste, de 1,3 cm pentru tumorile periferice și de 2 cm pentru tumorile localizate pe bronhiile mari în regiunea hilului și a mediastinului (Spiro, 1984). Astfel, deși examenul radiologic descoperă global de 2 ori mai multe tumori decît examenul citologic al sputei, întrucît acesta din urmă identifică mai bine carcinomul scuamos în stadiul I, pînă la urmă cele două metode furnizează un număr egal de cazuri rezecabile.

Studiul coordonat de NCI scoate în evidență o creștere a numărului de cazuri rezecabile de la 15—25% la 54,7% și o creștere a ratei de supraviețuire la 5 ani de la 10—12% la 45%. Cu toate acestea, studiul nu poate fi extins la scară națională. Depistarea activă crește în parte fastigios durata de supraviețuire a bolnavilor prin includerea în calcul a perioadei de timp asimptomatice, ignorată de studiile clinice, astfel încît sporul real al duratei de viață este mai mic. De asemenea, raportat la numărul relativ mic de cazuri depistate (223), deși au fost vizați subiecți cu risc crescut, costul acțiunii este ridicat (25 milioane dolari). În momentul depistării radiologice, diametrul mediu al tumorii pulmonare este de 3—4 cm, ceea ce corespunde la 34—36 dedublări celulare. Dacă ținem seama că pe întreaga durată de viață tumora parcurge teoretic 40 de cicluri celulare și că la mijlocul duratei de viață, adică la a 20-a dedublare, tumora abia măsoară 1 mm, iar durata medie a unui ciclu celular pentru carcinomul cu celule mici anaplastic este de 77 (25—160) zile, rezultă că majoritatea tumorilor pulmonare sînt depistate radiologic tardiv, cînd mai rămîn de efectuat eventual 2—3 diviziuni celulare și cînd metastazele au deja o vechime de cîțiva ani (Vogelsang și colab., 1985). Pierderea cazurilor la puțină vreme de la depistare împiedică formarea unui contingent larg de bolnavi, ceea ce determină ca prevalența bolii să fie aparent redusă (0,71%). Deocamdată noi surprindem stadiul final și nu debutul sau perioada de stare a bolii. Pentru reducerea morbidității și mortalității cancerului pulmonar ar fi suficientă, decentă și mai ieftină oprirea fumatului.

Scanned with OKEN Scanner

- FACT. FAVOR -

Între fumat și cancerul pulmonar există o legătură cauzală, demonstrată de creșterea riscului de cancer pulmonar proporțional cu numărul de țigări fumate și cu durata fumatului, de reducerea riscului după abandonarea fumatului și de producerea experimentală a unor leziuni canceroase, după inhalarea fumului de țigară, la animale. Riscul cancerului pulmonar sporește de 16 ori la 20 țigări fumate și de 35—40 de ori la peste 40 de țigări fumate. Riscul este mai mare pentru cei care au început fumatul devreme, fumează țigări tari (peste 12 mg gudron), fără filtru și în întregime. Importanța fumatului pasiv a fost relevată de diverse studii. Astfel, soțiile nefumătoare ale bărbaților fumători au risc relativ pentru cancer pulmonar de 2,1 față de soțiile nefumătoare ale bărbaților nefumători. Conviețuirea cu un mare fumător conferă un risc egal cu al fumătorului moderat (Fielding, 1985).

În unele țări, fumatul s-a redus, mai ales printre bărbați, iar femeile fumează mai frecvent țigări slabe și cu filtru. Numărul fumătorilor este în creștere în țările slab dezvoltate și în păturile sociale paupere, care practică munci grele (Stolley, 1983; Steinfold, 1985). După abandonarea fumatului riscul de cancer pulmonar dispare după 10 ani la fumătorul a peste 40 țigări pe zi și după 4 ani la fumătorul a peste 20 țigări pe zi (Doll și Peto).

Distribuția geografică inegală dintre fumat și cancerul pulmonar, precum și rezultatele unor studii epidemiologice, au evidențiat importanța poluării atmosferice urbane (bioxid de sulf, oxid de azot) și al unor noxe profesionale (azbest, radon, crom, nichel, arsenic, oxid de fier, hidrocarburi aromatice, halocteri etc.) în patogeneza cancerului pulmonar (Parkes, 1982; Radford și Renard, 1984; Churg, 1985; Vena și colab., 1985). Riscul de cancer pulmonar și inversul perioadei de inducție canceroasă crește paralel cu gradul și durata expunerii (relație doză-efect) și este mai mare la azbest (10—20 de ori), nichel (3—5 ori), hidrocarburi aromatice și la toți aceia care totodată fumează. În cadrul dublei expuneri, poluarea atmosferică urbană are cel puțin efect aditiv cu fumatul iar unele noxe profesionale (azbest, radon) efect sinergic. La același număr de țigări fumate, muncitorii expuși la azbest (crocidolit) au de 4 ori mai frecvent cancer pulmonar decît un lot martor (Churg, 1985). Minerii din minele de uranium, care fumează, au de 10 ori mai mare riscul de cancer pulmonar și scurtarea timpului de apariție a cancerului față de grupul de control (Parkes, 1982; Radford și Renard, 1984). Cancerul pulmonar profesional se manifestă clinic de regulă la 15—20 de ani de la debutul expunerii și realizează mai frecvent aspectul primar multicentric (tumori distincte, anatomic, același tip histologic) sau dual sincron (tumori distincte anatomic, tipuri histologice diferite). Cele mai des întîlnite asocieri sînt scuamos-celule mari și scuamos-celule mici anaplastic (Ferguson și colab., 1985).

Relația dintre cancerul pulmonar și diverse boli pulmonare este controversată. Mult timp s-a considerat că cicatricele pulmonare din tuberculoză sau diverse fibroze pulmonare (sclerodermie, silicoză, antracoză, fibroză idiopatică etc.) favorizează apariția cancerului pulmonar, probabil prin concentrarea substanțelor cancerigene la nivelul lor. Studii recente demonstrează contrariul. Cicatricele pulmonare juxtatumorale reprezintă de fapt reacția desmoplastică de răspuns a plămînului față de agresiunea tumorală, așa după cum o dovedește creșterea activității fibroblastice la nivelul cicatricelor juxtatumorale (Cagle și colab., 1985). Frecvența de 2 ori mai mare a cancerului pulmonar la bolnavii cu bronșită cronică sau bronșiectazie, se explică prin

Scanned with OKEN Scanner

determinismul comun (fumat, poluare) a celor două boli. Cancerul pulmonar, asociat leziunilor cicatriceale, este de tip adenocarcinom sau bronhoalveolar, se localizează mai frecvent periferic subpleural și are prognostic sever (Spiro, 1984; Cagle și colab., 1985).

Studii epidemiologice au constatat o legătură între cancerul pulmonar și carența alimentară de vitamina A. Experimental s-a observat că retinoizii și beta-carotenul, principalul precursor al vitaminei A, previn transformarea malignă a celulelor epiteliale expuse acțiunii unor substanțe cancerigene. În absența vitaminei A diferențierea celulelor epiteliale este alterată. Nu se știe dacă consumul mare de caroten și vitamina A are efect protectiv față de cancerul pulmonar la foștii și actualii fumători (Samet și colab., 1985).

Rolul factorului genetic și al sexului în patogeneza cancerului pulmonar este greu de cuantificat, datorită diferențelor mari interrasiale și dintre bărbați și femei sub raportul fumatului și a gradului de expunere la poluanții atmosferici urbani și industriali. Totuși, decelarea unor diferențe etnice în ceea ce privește tipul histologic, localizarea și durata de supraviețuire după ce în prealabil populațiile studiate au fost ajustate spre a fi comparabile între ele la principalii factori de risc (fumat, grad de poluare atmosferică), precum și observații efectuate în cancerul pulmonar experimental la diverse rase de animale sugerează că factorul genetic intervine în patogeneza cancerului pulmonar. Sînt cunoscute cazuri de cancer pulmonar intrafamilial și nivelul crescut al activității arilhidrocarbohidroxilazei, enzimă implicată în transformarea hidrocarburilor aromate policiclice în substanțe cancerigene la bolnavii cu cancer pulmonar (Rohwedder, 1982). Rezultatele sînt privite cu circumspecție, întrucît s-a dozat arilhidrocarbohidroxilaza limfocitară și nu alveolară. Incidența mai mică a cancerului pulmonar la femei, față de bărbați la un număr egal de țigări fumate și cu același grad de expunere la noxe profesionale atrage atenția asupra participării unuia sau mai multor factori legați genetic de sex în apariția bolii. Pentru ambele sexe, frecvența bolii crește cu vîrsta, dar la tineri agresivitatea bolii este mai mare. Peste 50% din tinerii cu cancer pulmonar au în familie diverse boli neoplazice, ceea ce subliniază importanța factorului genetic în carcinogeneză (Larrieau și colab., 1985).

Kreyberg a remarcat că între unii factori patogenici și tipul histologic de tumoră pulmonară există o legătură. Astfel, fumatul se asociază cu carcinomul cu celule mici anaplastic și scuamos (tipul I de tumoră) și nu cu adenocarcinomul și carcinomul bronhoalveolar (tipul II de tumoră). Studii recente constată, totuși, că în cadrul creșterii reale a frecvenței adenocarcinomului, acesta din urmă este asociat fumatului, dar cu un coeficient de corelație mai slab decît în cazul carcinomului cu celule mici anaplastic sau scuamos (Vena și colab., 1985). Legătura dintre fumat și prezența adenocarcinomului pulmonar este mai puternică la femei, unde de fapt adenocarcinomul ocupă primul loc (38%) printre tumorile pulmonare, la distanță de carcinomul scuamos (20%), cu celule mari (15%), cu celule mici anaplastic (13%) și altele (14%) (Andrews și colab., 1985). Nu s-a observat o corelație între expunerea la azbest, radon, hidrocarburi aromatice și tipul histologic de cancer pulmonar (Churg, 1985; Vena și colab., 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Incidența adenocarcinomului bronșic a sporit independent de tehnica de prelevare a materialului patologic sau de criteriile de diagnostic histologic folosite și este mai pregnantă la tineri și femei, unde a depășit carcinomul scuamos (tabelul I).

TABELUL I

DISTRIBUȚIA TIPURILOR HISTOLOGICE DUPĂ SEX

	Beard, 1965 bărbați (%)	Huhti, 1968 bărbați (%)	Berlin, 1985 bărbați (%)	Chute, 1985		Andrews, 1985 bărbați (%)	Larrieau, 1985 sub 40 de ani (%)
				bărbați (%)	femei (%)		
Carcinom scuamos	45	45	42	55	30	20	29
Adenocarcinom	21	16	32	17	32	38	39
Carcinom cu celule mici	13	30	10	20	28	13	18
Carcinom cu celule mari	?	?	15	7	10	15	5
Altele	?	?	1	1	—	14	9

În ultimii ani, clasificarea histologică O.M.S. 1967 a tumorilor pulmonare a fost criticată pentru utilizarea cu precădere a unor criterii de diagnostic anatomice, nelegate de histogeneza sau gradul de diferențiere celulară, de ignorarea tumorilor mixte, formate din mai multe tipuri celulare, de existența a numeroase subgrupe departajate pe criteriile calitative, arbitrare, greu de recunoscut. Principalele dificultăți au apărut la recunoașterea subtipurilor carcinomului cu celule mici și celule mari și la departajarea carcinomului cu celule mici poligonale de carcinomul cu celule mari. Numai în 38% din cazuri un grup de specialiști în domeniu — patologiști — au dat rezultate concordante (Lamb, 1984). Pentru a face clasificarea tumorilor pulmonare mai rațională și reproductibilă, un comitet de experți O.M.S. a propus în 1981 simplificarea subgrupelor și introducerea displaziei carcinomatoase in situ (tabelul II). Totodată s-a acordat o mai mare importanță gradului de diferențiere celulară în clasificarea tumorilor pulmonare. Clasificarea este perfectibilă.

Displazia carcinomatoasă in situ se localizează mai frecvent în bronhiile mari (segmentare), de unde eventual se extinde proximal în bronhiile lobare și principale. Displazia scuamoasă este bine delimitată în suprafață de epiteliul normal, iar în profunzime nu pătrunde în submucoasă. Macroscopic, se prezintă ca o placă albă sau ca o masă papilară ușor de vizualizat și rezecat bronhoscopic (Spiro, 1984). Displaziile plate sînt mai greu de recunoscut optic. Uneori displazia interesează celulele ductelor glandulare din submucoasă și în acest caz nu trebuie confundată cu invazia limfatică a submucoasei din carcinomul extins. Diagnosticul este exclusiv histologic și ridică probleme de diferențiere cu carcinomul invaziv. Tratamentul constă în electro- sau lasero-rezecție transbronșică. Prognosticul este bun, dar s-au comunicat cazuri cu microinvazie în zona excizată la care decesul s-a produs prin metastaze intratoracice sau la distanță.

TABELUL II

CLASIFICAREA O.M.S. (1981) A TUMORILOR EPITELIALE PULMONARE

A. *Benigne*
   1. Papiloame
      a) scuamos
      b) „clasic"
   2. Adenoame
      a) pleomorfic (mixt)
      b) monomorfic
      c) altele

B. *Displazie carcinomatoasă in situ*

C. *Maligne*
   1. Carcinom scuamos (epidermoid)
      Variantă
      a) Carcinom scuamoid fusiform
   2. Carcinom cu celule mici
      a) cu celule asemănătoare boabelor de ovăz
      b) cu celule intermediare
      c) combinat
   3. Adenocarcinom
      a) acinar
      b) papilar
      c) bronhoalveolar
      d) solid cu mucus
   4. Carcinom cu celule mari
      Variante:
      a) cu celule gigante
      b) cu celule clare
   5. Carcinom adenoscuamos
   6. Carcinoid
   7. Carcinoame ale glandelor bronșice
      a) carcinom adenochistic
      b) carcinom mucoepidermoid
      c) altele
   8. Diverse

Carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid) ocupă primul loc printre cancerele pulmonare la bărbați (44—55%) (Chute, 1985) și locul al doilea la femei (20—30%) (Andrews, 1985) după adenocarcinom. Derivă histologic din celulele ciliate ale epiteliului bronșic. Este relativ ușor de recunoscut datorită celulelor sub formă de cuiburi, a punților intercelulare și perlelor de cheratină, care amintesc morfologic de celulele scuamoase din epiderm. Crește încet și metastazează tardiv. Indexul de încorporare a timidinei tritiate este de 3—4 % față de 16,7% în carcinomul cu celule mici și rata de dedublare celulară de 130 zile față de 77 zile (Vogelsang și colab., 1985). Cu cît numărul celulelor diferențiate și cheratinizate este mai mare, cu atît rata de creștere celulară este mai mică și prognosticul mai bun (Spiru, 1984). Carcinomul cu celule scuamoase furnizează procentul cel mai ridicat de cancere pulmonare în stadiul I rezecabil (40—60%) cu cea mai mare durată de supraviețuire (peste 80% la 5 ani) (Gail și colab., 1984). Propagarea intratoracică se face pe cale limfatică și invazie directă. Majoritatea cancerelor pulmonare, care invadează peretele toracic, inclusiv sindromul Pancoast-Tobias, sînt de tip scuamos (McCaugham și colab., 1985). Localizarea de regulă pe bronhiile

Scanned with OKEN Scanner

mari determină cu o frecvență mai mare decît în toate celelaltetipuri de cancer pulmonar tuse, hemoptizie și dispnee cu șuierătură *(wheezing)* (Chute și colab., 1985). Din punct de vedere radiologic, carcinomul scuamos lărgește mediastinul, provoacă atelectazii segmentare sau lobare și cavitează în 20% din cazuri (Rohwedder, 1982). Poziția centrală îl face accesibil bronhoscopului și examenului citologic al sputei.

Adenocarcinomul a devenit cea mai frecventă tumoră pulmonară la femei (32—38%) (Chute, 1985) și ocupă locul al doilea la bărbați (21—32%) (Berlin și colab., 1985) după carcinomul scuamos. Provine din glandele mucoase ale epiteliului bronșic. Conform noilor criterii de diagnostic, orice tumoră pulmonară producătoare de mucus, chiar dacă nu are structură acinară este adenocarcinom (Spiro, 1984). Din acest punct de vedere carcinomul bronhoalveolar este o variantă histologică a adenocarcinomului cu originea în celulele alveolare de tip II (Rohwedder, 1982). Cele trei forme histologice (acinar, papilar și bronho-alveolar) coexistă și nu se remarcă prin particularități clinice sau de prognostic. O semnificație terapeutică și prognostică mai mare o are gradul de diferențiere celulară. Adenocarcinoamele bine diferențiate au un prognostic similar cu carcinomul scuamos (Rohwedder, 1982). În peste 3/4 din cazuri adenocarcinomul se localizează periferic, realizînd aspect radiologic de nodul. Cavitează în 10—15% din cazuri. Nu produce atelectazie pulmonară și datorită poziției periferice nu are simptomatologie clinică în cea mai mare parte a evoluției.

Carcinomul bronho-alveolar reprezintă aproximativ 10% din totalul tumorilor pulmonare și derivă histologic din celulele bronhice fără cili (celule Clara). Are aspect radiologic difuz sau multinodular. Este primitiv multicentric și disemineză bronhogen. Cavitează rar și datorită extinderii periferice asociază pleurezie carcinomatoasă. În peste 50% din cazuri este inoperabil. Prognosticul este mai bun în formele tumorale mici și localizate.

Carcinomul cu celule mici reprezintă 10—20% din totalul cancerelor pulmonare. Derivă histologic din celulele stratului bazal sau din celule Kulchitsky. În acest din urmă caz se înrudește prin originea comună neuroectodermică cu celula carcinoidă. Ambele tipuri celulare secretă peptide active biologic, după ce în prealabil captează și decarboxilează precursorii aminelor (*a*mine *p*recursor *u*ptake and *d*ecarboxilation — APUD). Nucleul este dens, hipercrom, citoplasma puțină. După noua clasificare OMS sînt acceptate două subtipuri celulare — cu celule asemănătoare boabelor de ovăz și intermediar. În timp ce carcinomul cu celule mici se recunoaște ușor în cadrul tumorilor pulmonare (concordanță diagnostică 94%) departajarea celor două subtipuri celulare este dificilă (concordanță diagnostică 54%) (Spiro, 1984). Identificarea fiecărui subtip histologic are totuși importanță practică, întrucît răspunsul terapeutic și prognosticul este mai prost iar frecvența metastazelor cerebrale mai mare (49% față de 11%) în carcinomul asemănător boabelor de ovăz, comparativ cu tipul intermediar (Sehestead și colab., 1986). Carcinomul cu celule mici crește repede, invadează și metastazează precoce. Studii de cinetică celulară au demonstrat un index de încorporare a timidinei tritiate ridicat (16,7%) cu timpul mediu de dedublare celulară de 77 (25—160) zile (Vogelsang și colab., 1985). Din punct de vedere radiologic, tumora este localizată central și împreună cu carcinomul scuamos furnizează majoritatea cazurilor de lărgire mediastinală. În contrast cu carcinomul scuamos, nu cavitează și rar invadează vîrful plămînului. Printre tumorile

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare reprezintă principala cauză de compresie a venei cave superioare (incidență 6,6—11,5%) și medulară (5—13%) (Pedersen și colab., 1985; Sculier și colab., 1986). Metastazează frecvent și precoce pe cale hematogenă cerebral, osos, suprarenalian, hepatic etc. Carcinomul cu celule mici ocupă primul loc printre tumorile care metastazează cerebral (incidență 50%) și constituie cea mai frecventă cauză de icter obstructiv (incidență 10%), dintre care 2/3 prin metastaze hepatice și 1/3 prin metastaze pancreatice și ganglionare (Johnson și colab., 1985). Numărul mic de cazuri operabile și de supraviețuiri peste 2 ani constituie o caracteristică pe baza căreia carcinomul cu celule mici este privit distinct de celelalte cancere pulmonare.

Carcinomul cu celule mari reprezintă 6—14% din totalul cancerelor pulmonare. Este mai frecvent observat la femei. Are origine histologică comună cu adenocarcinomul. Celulele sînt mari și clare, asemănătoare celulelor alveolare din cursul vieții fetale. Este greu de diferențiat de carcinomul cu celule mici poligonale din vechea clasificare OMS (1967). Între cele două tipuri histologice variația diametrului celular este continuă (Spiro, 1984). Relevarea unor subtipuri histologice prin microscopie electronică nu are implicații terapeutice sau prognostice. Carcinomul cu celule mari se localizează mai frecvent periferic, subpleural, sub forma unei mase, dar și central și în cîmpurile pulmonare medii (Albain și colab., 1985). Cavitează frecvent și se extinde către segmentele apicale. Metastazează limfatic și hematogen. Prognosticul este asemănător adenocarcinomului și este dependent de gradul de diferențiere celulară și stadiul bolii la depistare.

În concluzie, noua clasificare propusă de un grup de experți O.M.S. reprezintă un progres întrucît este mai simplă, reproductibilă, acordă o mai mare importanță gradului de diferențiere celulară, ține seama de existența displaziei carcinomatoase *in situ* și a tumorilor mixte. Conform teoriei lui Yesner, cancerele pulmonare derivă histologic din endodermul intestinului primitiv, la baza filiației găsindu-se carcinomul cu celule mici. Între tipurile histologice adiacente, dar și între extreme, există forme mixte de tranziție (Rohwedder, 1982).

Analiza biopsiilor bronhice, provenite de la fumători și cercetări efectuate la animale, care au inhalat fum de țigară, a stabilit că 96% din totalul cancerelor pulmonare derivă histologic din epiteliul bronșic (Rohwedder, 1982). Contrar opiniei lui Kreyberg, fumatul este asociat oricărui tip histologic de cancer pulmonar, inclusiv adenocarcinomului bronșic, 90% din totalul bolnavilor cu cancer pulmonar fiind fumători. De asemenea, expunerea la azbest sau radon generează diverse tipuri histologice de cancer pulmonar (Vena și colab., 1985). Nu există statistic o legătură între substanțele cancerigene și un tip histologic de cancer anume.

Carcinogeneza bronșică este modulată genetic, fapt demonstrat de agregarea cancerului bronșic în unele familii, prezența altor cancere la consanguinii bolnavilor cu cancer pulmonar, recidiva cancerului pulmonar la bolnavii operați și neiradiați sau supuși unui tratament imunosupresiv, gradul ridicat de activitate al enzimei arilhidrocarbohidroxilaza limfocitară, prezența unor aberații cromozomiale (depleția brațului scurt al cromozomului 3) (Gelboin, 1983; Larrieau și colab. 1985; Minna și colab., 1986). Deși concluziile observațiilor sînt criticabile, există un larg consens asupra participării factorului genetic în oncogeneza pulmonară. Extinderea cercetărilor pe pe-

rechi de gemeni uni- și bivitelini vor defini mai bine rolul factorului genetic în raport cu factorii de mediu.

Studiul biopsiilor bronșice seriate, prelevate de la fumători și de la cei care au renunțat la fumat și cercetări de carcinogeneză bronșică experimentală au permis elaborarea unui model patogenic multistadial (Selawry și Hansen, 1982). Inițial se produc modificări inflamatorii nespecifice ale mucoasei bronșice, hipersecreției de mucus, descuamarea epiteliului ciliat alterat și a glandelor mucoase, hiperplazia simplă a celulelor bazale. Ulterior epiteliul bronșic columnar este înlocuit cu epiteliul scuamos ordonat (metaplazie scuamoasă) mai ales în zonele de bifurcație a bronhiilor, acolo unde depunerea particulelor inhalate este mai mare, iar numărul celulelor metaplaziate scuamos cu atipii nucleare crește progresiv. Biopsiile efectuate la foștii fumători demonstrează că pînă la acest nivel modificările mucoasei bronșice sînt reversibile. În zonele cu displazie și atipii ale mucoasei bronșice, de regulă la nivelul bronșiilor segmentare și subsegmentare, se dezvoltă carcinomul *in situ*, fără a pătrunde în submucoasă. În ultimul studiu se observă creșterea indicelui de captare a timidinei tritiate și a inversului duratei de dedublare celulară a celulelor scuamoase, cu penetrarea acestora dezordonată în submucoasă și constituirea carcinomului invaziv bronșic. Modelul reconstituie evoluția carcinomului scuamos, dar probabil se aplică și pentru celelalte tipuri de cancer pulmonar.

Prin secționarea cu endonucleaze a ADN-ului provenit din tumori pulmonare cu celule mici și transfecția fragmentelor obținute pe linia aneuploidă de fibroblaști imortalizați NIH 3T3 de la șoarece s-a demonstrat că ADN-ul celulelor tumorale posedă oncogene (Haber și Stewart, 1985). Oncogenele celulare (c-onc) denumite și protooncogene, sînt fragmente de ADN, care în anumite condiții induc transformarea malignă a unei celule susceptibile. Linia celulară NIH 3T3 prin imortalizare (diviziune celulară continuă) a devenit susceptibilă de transformarea malignă. Oncogenele celulare sînt constituenți normali ai patrimoniului genetic cu funcții importante în proliferarea și diferențierea celulară, fapt confirmat de conservarea lor filogenetică. O parte dintre oncogenele celulare se regăsesc la viermi și musculițe (Cline și colab., 1984). Cele 20 de oncogene celulare, cunoscute pînă în prezent, se grupează după funcția proteinelor codificate în 3 categorii provizorii (Varmus, 1984):

— grupul *sre* — sinteza proteinchinazelor (fosforilarea reziduului tirozinic)

— grupul *ras* — sinteza unor proteine membranare implicate ca receptor în fixarea guanozintrifosfatului

— grupul *myc* — sinteza unor proteine, care se fixează pe ADN unde eventual interferă cu acțiunea altor gene.

Studii recente au demonstrat că oncogena sis de origine virală are similitudini cu gena care codifică factorul de creștere secretat de trombocite (unul din factorii de creștere celulară din ser) iar oncogena v-erb B este identică cu gena care controlează partea activă intramembranară și citoplasmatică a receptorului factorului epidermic de creștere (glicoproteina, care semnalizează diviziunea celulară după ce în prealabil a fixat factorul epidermic de creștere) (Bischop, 1984; Habner și Stewart, 1985). Este important de precizat că oncogenele virale (v-onc) sînt fragmente ale ARN-ului viral capabile, în anumite condiții, să inducă transformări tumorale și că provin din

Scanned with OKEN Scanner

ADN-ul vertebratelor și nu invers (Cline și colab., 1984). Se admite că în cursul infecțiilor celulare virusurile ARN au captat material genetic de la celula gazdă, pe care ulterior l-au conservat. Cu ajutorul unor „sonde" ADN marcate radioactiv s-au identificat în ADN-ul celulelor din carcinomul cu celule mici oncogene din familia myc și ras^{Ki} (Minna și colab., 1986).

Cercetări de biologie moleculară au condus la concluzia că deși oncogenele celulare fac parte din bagajul normal genetic, în anumite condiții induc transformări celulare maligne. Astfel, oncogenele celulare prelevate și introduse pe o linie celulară susceptibilă (NIH 3T3) sau cuplate cu un agent promotor și trecute pe fibroblaști fetali normali generează modificarea celulelor maligne. În contrast cu linia aneuploidă susceptibilă NIH 3T3, liniile celulare normale au nevoie pentru transformarea malignă de cel puțin două oncogene sau de acțiunea combinată a unei oncogene și a unui factor carcinogenic (agent fizic, chimic, viral capabil să promoveze acțiunea unei oncogene latente prin diverse mecanisme). Factorul carcinogenic amplifică acțiunea oncogenezei sau blochează efectul benefic al unei gene cu rol antioncogen (Comings, 1985). În acest model patogenic factorul carcinogenic joacă rol de promotor al oncogenezei.

Mecanismele prin care oncogenele celulare „liniștite" devin hiperreactive și capătă proprietatea de a genera transformări maligne sînt multiple. Una dintre ipotezele patogenice localizează defectul la nivelul genei antioncogene (genă cu rol de control) și postulează că defrenarea oncogenei este determinată de deleția sau inactivarea antioncogenei. Recent s-au identificat gene antioncogene normale și defective (Yokota și colab., 1936). Alte ipoteze postulează că activarea oncogenei celulare este secundară unor modificări calitative sau cantitative ale oncogenei însăși. Astfel, analiza secvenței de aminoacizi aparținînd oncogenei extrase din ADN-ul unor tumori pulmonare a relevat că aceasta se deosebește de omoloaga ei normală printr-o singură bază nucleotidică (Varmus, 1984). Substituirea aminoacidului din poziția 12 a oncogenei ras^{Ha} a generat o mutație punctiformă suficientă pentru activarea ei (Cline și colab., 1984). Astfel de modificări structurale punctiforme sînt produse de substanțe cancerigene sau prin iradiere.

S-a demonstrat că oncogenele se activează și prin „amplificare" fără modificări structurale (Alitalo, 1984). Astfel, s-a constatat că linia celulară HL-60 transformată malign are nivelul trascriptazei c-myc crescut iar oncogena c-myc amplificată (mai multe copii decît ar fi necesare). De asemenea, recent, s-a observat că în adenocarcinoamele umane oncogena c-erb B-2 are expresia fenotipică crescută (Yokota și colab., 1986). S-au evidențiat mai multe căi prin care expresia oncogenelor celulare se amplifică (Croce și Klein, 1986):

(1) — inserția unui retrovirus; încorporarea ARN-ului datorită întîmplării într-un situs specific al ADN-ului celulei gazdă poate crește de sute de ori expresia oncogenei celulare controlată de situs-ul respectiv;

(2) — translocarea unui fragment de cromozom, inclusiv oncogena, de pe un cromozom pe altul; în acest caz activarea oncogenei se realizează prin realocarea oncogenei într-o zonă unde scapă de sub controlul antioncogenei sau găsește un situs cu capacitate de exprimare crescută; translocarea oncogenei c-myc de pe cromozomul 8 pe cromozomul 14 în limfomul Burkitt amplifică de 5 ori expresia fenotipică (Haber și Stewart, 1985);

Scanned with OKEN Scanner

— deleția unui fragment de cromozom; în carcinomul bronșic cu celule mici s-a observat deleția brațului scurt al cromozomului 3, iar în retinoblastom activarea oncogenei N-myc prin deleție cromozomială; se presupune că prin deleție se pierde antioncogena necesară autoreglării transcrierii genetice (Cline și colab., 1984).

Indiferent de mecanismul incriminat, activarea oncogenelor celulare și creșterea expresiei lor reprezintă prima modificare detectabilă în oncogeneză. Mai mult de un singur mecanism și mai mult de o oncogenă sînt implicate în carcinogeneză. De asemenea, s-a constatat că majoritatea oncogenelor celulare sînt implicate în reglarea diviziunii și diferențierii celulare (Bishop, 1984). Astfel, oncogena erb B codifică sinteza părții active intracitoplasmatice a receptorului factorului epidermic de creștere, oncogena ras un factor care interacționează cu situsul specific de fixare membranar al factorului epidermic de creștere, oncogena sis omologul, citoplasmatic al factorului de creștere produs de plachete iar oncogena myc o proteină, care se fixează pe ADN unde interferă cu replicarea și diviziunea celulară. Recent s-a demonstrat că tirozin-chinazele controlate de oncogenele ras și src fosforilează inositolul (PIP 2) necesar pentru proliferarea celulară (Haber și Stewart, 1984). Prin mutații punctiforme, rearanjări cromozomiale sau inserția unui fragment de retrovirus flancat de secvențe lungi repetitive terminale expresia oncogenelor se amplifică astfel încît diviziunea și diferențierea celulară devin neregulate și continue. Orice factor care interferă cu mecanismul complex de reglare a diviziunii și diferențierii celulare poate, în mod ipotetic, să genereze cancer. În oncogeneză diviziunea și diferențierea celulară, care amintește de creșterea țesuturilor embrionare, este inadecvată ca moment, intensitate și durată. Gene programate să activeze o perioadă de timp, într-un moment anume la un nivel acceptabil, scapă de sub control homeostatic celular. Este de reținut că numai în 20% din totalul tumorilor umane studiate s-au găsit oncogene și că în 20—50% din cazuri expresia fenotipică a oncogenelor nu diferă semnificativ de aceea a celulelor (Cline și colab., 1984; Varmus, 1984).

Conceptul lui Scott și Wille (1984) asupra carcinogenezei, bazat pe studii minuțioase ale diviziunii celulare, postulează că oncogeneza este un proces multistadial, pînă la un punct reversibil, și că mai mulți factori (oncogene, carcinogene) acționează complementar pentru a produce transformările maligne. În stadiul I de *inițiere* celula stem este imortalizată prin factori fizici, chimici, virali, după care se produc defecte în mecanismul integrat de control al proliferării și diferențierii celulare în substadiile G_D și G_D, ale stadiului G_1 din ciclul de diviziune celulară. Corespondentul histologic al stadiului I de inițiere ar fi carcinomul *in situ*. În stadiul II celula inițiată devine susceptibilă la transformarea malignă sub acțiunea unui factor promotor, care alterează mecanismul critic de reglare a ciclului celular în substadiile G_C, G_s și G_n ale stadiului G_1 dependente de diverși factori de creștere, care asigură diferențierea celulară. Din acest moment celula proliferează aberant, ireversibil, independent de orice mecanism de autocontrol al proliferării și diferențierii celulare și corespunde histologic carcinomului invaziv.

CLINICA *Manifestările clinice* în cancerul pulmonar sînt variabile și nespecifice. Aspectul clinic inițial și evoluția ulterioară a bolii nu sugerează tipul histologic de cancer. Datele unui studiu prospectiv efectuat pe 1 539 cazuri de cancer pulmonar confirmate bioptic au arătat că cele mai frecvente simptome inițiale sînt pierderea ponderală (46%), tusea (45%), dispneea (37%), oboseala

Scanned with OKEN Scanner

(34%), durerea toracică (27%), hemoptizia (27%) și că manifestările clinice corelează statistic cu extinderea bolii (stadiul) și nu cu tipul histologic de cancer (Chute și colab., 1985). Totuși, în practică se folosesc orientativ următoarele observații de natură corelațională: la bărbați este mai frecvent carcinomul scuamos iar la femei adenocarcinomul; hemoptizia și sindromul Pancoast-Tobias se întîlnesc mai frecvent în carcinomul scuamos, în timp ce pierderea ponderală, icterul obstructiv produs de metastaze hepatice, pancreatice și ganglionare (95%), sindromul de compresie al venei cave superioare (80%), invazia rahis-ului (peste 70%) și metastazele cerebrale (peste 60%) se observă mai frecvent în carcinomul cu celule mici (Chute și colab., 1985; Pedersen și colab., 1985; Sculier și colab., 1985).

Aspectul clinic și frecvența simptomelor diferă considerabil după modul de depistare a cazurilor (studii epidemiologice, clinic, chirurgical, anatomopatologic, prospectiv sau retrospectiv) și este în principal determinat de sediul tumorii, modul de propagare (hematogen, limfatic, bronhogen) și gradul de extindere al bolii. Aproximativ 3/4 din cancerele pulmonare se localizează central (25% pe bronșiile principale, 50% pe bronșiile lobare și segmentare) și 1/4 în cîmpurile pulmonare medii (13%) sau periferice subpleurale (12%) (Rohwedder, 1982). Peste 80% din cancerele pulmonare localizate central sînt carcinoame scuamoase și cu celule mici, în timp ce peste 75% din localizările mediale și periferice sînt adenocarcinoame și carcinoame cu celule mari. În 20% din cazuri carcinomul scuamos se localizează periferic și în tot atîtea cazuri adenocarcinomul este situat central, în timp ce carcinomul cu celule mici și cu celule mari se dezvoltă preponderent central și respectiv periferic (Spiro, 1984). Cea mai mare parte a cancerelor pulmonare depistate în stadiul I rezecabil sînt carcinoame scuamoase, în timp ce carcinomul cu celule mici aparține în majoritatea cazurilor stadiului III (Chute și colab., 1985; Vogelsang și colab., 1985).

Aproximativ 2—5% din cancerele pulmonare sînt inițial asimptomatice, descoperite întîmplător radiologic sub forma unui nodul pulmonar solitar localizat medial sau periferic (Selawry și Hansen, 1982). Cele mai multe cancere pulmonare asimptomatice sînt adenocarcinoame și pun probleme de diagnostic diferențial cu alte boli pulmonare care produc noduli pulmonari solitari (Rohwedder, 1982) (tabelul III).

În raport cu topografia simptomelor față de tumora pulmonară, manifestările clinice ale cancerului pulmonar sînt: locale, regionale, metastaze, sistemice nespecifice și sindroame paraneoplazice. Clasificarea are implicații terapeutice și prognostice. Manifestările sistemice nespecifice au prognostic prost și fac improbabilă rezecția chirurgicală, în timp ce sindroamele paraneoplazice precedă cu luni și ani diagnosticul cancerului și se remit prompt după ablația tumorii. Tabelul IV redă principalele simptome și semne la prezentare, după diverse studii epidemiologice.

Manifestările clinice pulmonare locale depind de sediul tumorii. Tumorile localizate central, pe una dintre bronșiile principale, produc inițial iritație bronșică și mai tîrziu atelectazie și suprainfecție. Cele mai frecvente simptome sînt tusea, sputa hemoptoică, hemoptizia și respirația șuierată. Este important de reținut că orice fumător, care are caracterul tusei schimbat, continuă să expectoreze după 14 zile de antibioterapie, prezintă repetat spute hemoptoice sau hemoptizie, trebuie suspectat și investigat pentru cancer pulmonar. Tumorile centrale sînt mai bine depistate de examenul citologic

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL NODULILOR PULMONARI SOLITARI

1. *Benigne*
   - *A.* Granuloame
     - — tuberculoză
     - — aspergiloză
     - — coccidioidomicoză
     - — histoplasmoză
   - *B.* Abces pulmonar
   - *C.* Segmentită neresorbită
   - *D.* Hamartrom
   - *E.* Chist bronhogenic
   - *F.* Infarct pulmonar
   - *G.* Adenom bronșic
   - *H.* Nodul reumatoid
2. *Maligne*
   - *A.* Carcinom epidermoid
   - *B.* Carcinom cu celule mari
   - *C.* Metastază

TABELUL IV

FRECVENȚA PRINCIPALELOR SEMNE ȘI SIMPTOME ÎN CANCERUL PULMONAR

	Hyde, 1974 (%)	Huhti, 1980 (%)	Chute, 1985 (%)	Spiro (%)
Tuse	74	46	45	21—87
Pierdere ponderală	68	32	46	55
Dispnee	58	30	37	60
Durere toracică	49	30	27	40
Hemoptizie	29	27	27	51
Adenopatie	23	—	—	30—40
Durere osoasă	25	—	—	—
Hepatomegalie	21	—	—	15—20
Degete hipocratice	20	—	—	—
Manifestări SNC	12	—	—	50
Răguşeală	18	—	—	8
Şuierături *(wheezing)*	—	—	—	10
Sindromul compresiv al venei cave superioare	4	—	—	4

al sputei și bronhoscopic. Hemoptizia nu este un factor de prognostic defavorabil. Dimpotrivă, hemoptizia este asociată frecvent carcinomului scuamos, cu rata cea mai ridicată de rezecabilitate dintre cancerele pulmonare și face parte dintre semnele care determină imediat un control medical.

Tumorile situate central pe bronșiile lobare sau segmentare produc devreme obstrucție bronșică, cu atelectazie și infecție secundară exprimată clinic prin șuierătură, dispnee, tuse, expectorație purulentă și hemoptoică, bloc de condensare neventilat (submatitate sau matitate pulmonară cu murmur vezicular și raluri diminuate sau absente). Pneumonia repetitivă în același segment sau lob pulmonar este secundară unui obstacol bronșic și necesită expertiză bronhoscopică.

Scanned with OKEN Scanner

Localizările tumorale în cîmpurile pulmonare medii sînt de regulă asimptomatice și sînt descoperite întîmplător (Spiro, 1984).

Tumorile periferice subpleurale produc clinic dureri pleurale și pleurezie, iar în tipul bronhoalveolar asociază tuse și dispnee. În carcinomul bronșic durerile toracice recunosc cauze multiple: invazia nervilor peribronșici, interesarea pleurei vertebrale sau costale. Cauzele pleureziei sînt diverse și au prognostic diferit: blocaj limfatic, compresia venei cave superioare, iritație, invazie, metastaze, suprainfecție. Dispneea se realizează prin mecanisme variate: obstrucție bronșică, alterarea raportului ventilație/perfuzie prin compresia unei artere pulmonare, pleurezie, pareza mușchiului diafragm, secundar afectării nervului frenic, invazie și excluderea unui lob pulmonar. Hemoptizia și atelectazia pulmonară sînt rar observate în tumorile pulmonare periferice. Examenul sputei și bronhoscopia au randament diagnostic scăzut. Diagnosticul tumorilor periferice se sprijină pe examenul radiologic și pe puncția biopsie transtoracică (Kerr, 1984; Liang-Che Tao, 1986).

Tumorile situate central se extind către mediastin și produc simptome de invazie regională: răgușeală prin compresia nervului recurent de către tumora pulmonară sau adenopatie, disfagie prin afectarea esofagului, pareza diafragmului prin interesarea nervului frenic, dureri, dispnee și tulburări de ritm cardiac prin invazia pericardului și a nervilor cardiaci (20—26%), sindrom de compresie al venei cave superioare (6,6—11,5%) (Spiro 1984; Sculier și colab., 1985).

Se apreciază că 80% dintre cazurile de sindrom de compresie a venei cave superioare recunosc o cauză malignă și că dintre acestea 4/5 sînt cancere pulmonare, majoritatea carcinoame cu celule mici localizate preponderent (80%) pe bronhia principală sau lobarele drepte. Blocajul venos este determinat de regulă de compresia tumorală sau ganglionară și ocazional de invazia și tromboza secundară, ceea ce explică răspunsul terapeutic bun la polichimioterapie citostatică secvențială și radioterapia locoregională de consolidare și lipsa de răspuns la anticoagulante (Sculier și colab., 1985). Dacă obstacolul se află sub locul de racordare al venei azigos, simptomatologia este severă (cefalee, vertij, tulburări psihice, stupor) și în mod caracteristic asociază pe lîngă tabloul clinic clasic (turgescența jugularelor, edem în pelerină cianoză) circulația venoasă colaterală toracică bine exprimată posterior și lateral, cu drenaj venos inferior către vena cavă inferioară (Rohwedder, 1982). Flebografia precizează sediul și caracterul obstrucției venoase. Decesul este determinat de hipoxia cerebrală sau edemul glotic de stază.

Extinderea regională a tumorilor periferice determină în 6—8% din cazuri invazia peretelui toracic. Manifestările clinice constau în tuse, durere, pleurezie. Tumorile localizate la vîrful plămînului afectează prin invazie directă pleura apicală, primii nervi intercostali, ganglionul stelat, simpaticul cervical, coastele adiacente vertebrale omoloage și realizează în 3—4% din totalul cancerelor pulmonare sindromul Pancoast-Tobias: brahialgie, impotență funcțională a membrului superior și sindrom Claude Bernard-Horner (mioză, enoftalmie, ptoză palpebrală, absența transpirației faciale ipsilaterale tumorii). Întrucît peretele toracic este afectat prin propagare directă și limfatică fără interesarea grupelor ganglionare regionale, rezecția tumorii și a peretelui toracic în bloc este urmată de supraviețuiri la 5 ani de 56% pentru stadiul $T_3N_0M_0$ și 21% pentru stadiul $T_3N_1M_0$ cu o mortalitate operatorie de 2% (Mc Caughan și colab., 1985). Invazia peretelui toracic este

Scanned with OKEN Scanner

histologic produsă de carcinomul epidermoid (46%), adenocarcinom (46%) și carcinomul cu celule mari (8%), iar sindromul Pancoast-Tobias de carcinomul scuamos (70—75%) și adenocarcinom și carcinomul cu celule mari (25—30%). Examenul citologic al sputei, bronhoscopia și biopsia ganglionilor scalenici produc frecvent rezultate fals negative. Radiografia pulmonară efectuată în lordoză apicală, mediastinoscopia și tomografia computerizată demonstrează mai bine prezența și extinderea tumorii la țesuturile vecine (Newell, 1984; Frija și Laval-Jeantet, 1985; Webb și colab., 1985; Glazer și colab., 1985).

Potențialul metastazant al cancerului pulmonar este ridicat și inegal între diversele tipuri celulare. Se apreciază că 70% dintre bolnavii cu cancer pulmonar au metastaze la prezentare și că 1/3 dintre aceștia au simptome inaugurale determinate de metastaze (Selawry și Hansen, 1982; Spiro, 1984). Carcinomul cu celule mici, îndeosebi subtipul boabe de ovăz, metastazează devreme și practic în toate cazurile (Hansen și Elliot, 1984). Carcinomul cu celule scuamoase metastazează rar și tardiv, cu 40% la prezentare și 50% autopsic. Celelalte cancere pulmonare au potențial metastazant intermediar celor două cu mențiunea că neoplasmul bronhoalveolar disemineză preferențial bronhogen locoregional. Proprietatea carcinomului cu celule mici de a metastaza frecvent, precoce și în zonele vitale (sistem nervos central) îi conferă suficiente particularități terapeutice și prognostice spre a fi diferențiat de toate celelalte cancere pulmonare. Carcinomul cu celule mici este considerat aprioric metastazat și nerezecabil încă de la prezentare. Recent, s-a constatat că rata de metastazare cerebrală a carcinomului cu celule mici intermediare este semnificativ mai mică decît a subtipului cu celule asemănătoare boabelor de ovăz și că 5—10% din cazuri sînt operabile (Vogelsang și colab., 1985 Iglehart și colab., 1985; Sehestead și colab. 1985).

Inventarierea metastazelor este dificilă și rareori completă. Laparotomia preoperatorie a restadializat 18% din cazuri cu diverse metastaze oculte. Incidența metastazelor oculte determină autopsic la cazurile decedate în primele 30 de zile de la rezecția tumorii pulmonare este de 35% (Sarna și colab., 1981). În tabelul V este redată frecvența metastazelor la prezentare și autopsic.

TABELUL V

FRECVENȚA METASTAZELOR ÎN CANCERUL PULMONAR LA PREZENTARE ȘI AUTOPSIC

	Prezentare (%)	Autopsie (%)
Ganglionare	34	70
— Hilare	30—40	60
— Scalenice	—	20
Pulmonare	34	60
Sistem nervos central	15	28—50
Suprarenale	—	35—46
Osoase	39	46
Hepatice	16	30—40
Cardiace	—	6—25
Măduvă	—	17
Pancreatice	—	7—12
Renale	—	5—17

Scanned with OKEN Scanner

Metastazele cerebrale sînt frecvente, tardiv recunoscute și cu implicații prognostice deosebite. Analiza a 4 000 autopsii consecutive neselectate a arătat că metastazele cerebrale pulmonare ocupă primul loc printre tumorile cerebrale (3,3%) (Sarna și colab., 1981). Metastazele cerebrale inaugurează tabloul clinic în 3—5% din cazuri, sînt prezente inițial la 20—25% din cazuri și se găsesc autopsic la peste 50% din necropsii. În majoritatea cazurilor evoluția este subclinică, intervalul mediu de timp simptomatic, care precedă diagnosticul fiind de 2 luni, iar durata medie de supraviețuire de la diagnostic, de 3 luni (Rohwedder, 1982). Diagnosticul metastazelor cerebrale se face prin tomografie computerizată și rezonanță magnetică, care au înlocuit tehnici imagistice cu sensibilitate redusă (scintigrama cerebrală) sau invazive (arteriografia cerebrală) (Webb și colab., 1985).

Metastazele suprarenaliene se localizează cortical, bilateral sau unilateral, predominant stînga, cu o frecvență determinată autopsic de 35—46% (Khalife și colab. 1984). În majoritatea cazurilor sînt asimptomatice. Metastazele mari produc dureri lombare și insuficiență suprarenaliană. Tomografia computerizată detectează numai 1/3 din metastazele suprarenaliene și rămîne deocamdată metoda imagistică neinvazivă de elecție (Webb și colab., 1985).

Metastazele hepatice sînt asociate carcinomului cu celule mici cu o frecvență de 5—16% la prezentare și 30—40% autopsic (Spiro, 1984). Icterul obstructiv este semnalat la 10% din cazuri, dar numai 2/3 au colestază intrahepatică prin metastaze hepatice. Restul cazurilor au colestază extrahepatică, determinată de metastaze pancreatice sau adenopatie, cu răspuns terapeutic și prognostic mai bun decît subgrupul cu colestază intrahepatică (Johnson și colab., 1985). Prezența metastazelor este sugerată de nivelul ridicat al fosfatazei alcaline și a gamaglutamiltranspeptidazei și este confirmată de ecografie, scintigrafie și tomografie computerizată hepatică. În raport cu scintigrama hepatică, ecografia oferă avantajul explorării pancreasului și a hilului hepatic (calea biliară principală, grupe ganglionare etc.).

Metastazele osoase au o frecvență de 14—40% și se localizează predominant la nivelul coastelor, vertebrelor, humerusului, bazinului și femurului. Leziunile sînt de tip osteolitic și ocazional osteoblastic (Spiro 1984). Durerea osoasă inaugurează tabloul clinic în 20% din cazuri. Scintigrama osoasă cu technețium^{99} sau stronțiu^{87} are sensibilitatea diagnostică superioară radiografiei osoase, care devine pozitivă numai după pierderea a peste 30% din calciul osos. Hipercalcemia creează probleme de diagnostic diferențial între metastazele osoase și secreția paraneoplazică de parathormon (tabelul VI).

Manifestările sistemice neendocriniene (febra, oboseala, anorexia, pierderea ponderală) au semnificație de prognostic defavorabil și cresc probabilitatea alocării în stadiul III nerezecabil. Pierderea ponderală, semnalată la 55% din cazuri, este mai frecvent asociată carcinomului cu celule mici și reduce de două ori durata de viață a bolnavului (Selawry și Hansen, 1982; Chute și colab., 1985). Diminuarea performanțelor fizice și indicele Karnofsky sub 40% scade de 3—5 ori perioada de supraviețuire a cazurilor. Anemia este prezentă la 6—17% din cazuri și frecvența crește cu stadiul și pentru stadii egale în carcinomul cu celule mari, deși metastazele medulare sînt mai frecvente în carcinomul cu celule mici (Rohwedder, 1982; Chute și colab., 1985). În carcinomul bronșic, îndeosebi stadiul III diseminat, s-au evidențiat biologic coagulopatii caracterizate prin hiperreactivitate plachetară

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPERCALCEMIEI ÎN CANCERUL PULMONAR (ADAPTAT, DUPĂ BOYD ȘI COLAB., 1984)

	Hiperparatiroidism	Metastaze	Nivelul optim de discriminare
Frecvența	16%	40%	—
Calcemia	10 mg%	10 mg%	12 mg%
Fosforul	2.7 mg%	3.2 mg%	2.95 mg%
Fosfataza alcalină	89	154	95,5 ui
PTH carboxiterminal	↑ sau N	N sau ↓	11,85 Eq/l
Hidroxiprolinuria/creatinuria	N	↑	—
Scintigrama osoasă	N	osteoliză	—
Tipul histologic de cancer	scuamos	cu celule mici	—

(creșterea producției și excreției de prostaglandine plachetare și a factorului 4 plachetar) și tablou de coagulare intravasculară cronică diseminată (fibrinogen și monomeri de fibrină crescuți) determinate de cauze extravasculare și în legătură cu procesul de diseminare neoplazică (Cutcudache și colab., 1986). Endocardita marantică și tromboflebita sînt prezente la 3,5—% din cazuri (Spiro, 1984).

Sindroamele endocriniene paraneoplazice sînt determinate de secreții hormonale ectopice și aberante. Sediul secreției se află în afara axului hormonal, iar nivelul hormonal seric este inadecvat și independent de mecanismele de autocontrol. În contrast cu alte cauze de hiperfuncție endocrină, în sindroamele paraneoplazice testele funcționale de stimulare sau inhibiție hormonală sînt negative, întrucît celula neoplazică sintetizează maximal și autonom prin pierderea sau inactivarea genei represoare cu funcție de control. Se apreciază că 10—25% din sindroamele de hipersecreție hormonală recunosc o cauză malignă ectopică. Cancerul pulmonar este principalul neoplasm, care produce sindroame endocrine, frecvența tulburărilor endocrine fiind de 13—16% (tabelul VII). Carcinomul cu celule mici este responsabil de 1/4 din totalul sindroamelor endocrine paraneoplazice. Sindroamele paraneoplazice antedatează cu luni și ani diagnosticul cancerului și în unele cazuri joacă rol de marker biologic pentru un tip histologic anume. În contrast cu metastazele tulburările endocrine paraneoplazice nu contraindică operația. Dimpotrivă, ele se remit după ablația tumorii pulmonare. Retrocedarea manifestărilor paraneoplazice și normalizarea nivelului hormonal seric probează succesul terapeutic, dar, întrucît ulterior se pot dezvolta linii celulare nediferențiate și asecretorii, absența modificărilor paraneoplazice nu garantează în timp remisiunea bolii (Rohwedder, 1982).

1) Hipersecreția de ACTH este cea mai frecventă modificare hormonală paraneoplazică, prezentă biologic la 48% din cazuri. Este asociată carcinomului cu celule mici, care deși secretă cantități mari de ACTH (peste 200 μg/ml) nu realizează un tablou clinic evident, întrucît este sintetizat un precursor cu greutate moleculară mare și activitate biologică redusă (sub 4% din acțiunea ACTH-ului normal) iar durata de viață a bolnavilor este scurtă. Principalele modificări constau în hiperglicemie, hipernatremie și hipopotasemie (tabelul VIII). Tratamentul constă în polichimioterapie sec-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

FRECVENȚA ȘI DISTRIBUȚIA SINDROAMELOR PARANEOPLAZICE ÎN RAPORT CU TIPUL CELULAR DE CANCER PULMONAR

	Frecvența (%)	Scuamos 13%	Celule mici 75%	Adenocarcinom 5%	Celule mari 7%	
ACTH	48	+	+++	+		
PTH	13	+++	+			hiper Ca
Calcitonina	9		+			hipo Ca
ADH	8	+	++		+	hipo Na
Serotonina	5		+	+	+	s
Gonadotropină cor.	5	+	+	+	++	ginecomastie
Somato-mamotropină cor.	3—4				+	
STH	3—4		+	+	+	
MSH	4	+				Hiperpigmentare
Estradiol	<1					
Glucagon	<1					hiperglicemie
Insulină	<1				+	hipoglicemie
Prolactină	<1				+	
Renină	<1	+				HTA
Alfa fetoproteină	7					
Antigen carcinoembrionic	50					

TABELUL VIII

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL DINTRE SINDROMUL CUSHING DIN HIPERPLAZIA BILATERALĂ DE SUPRAFAȚĂ ȘI SINDROMUL PARANEOPLAZIC CU HIPERSECREȚIE DE ACTH

	Hiperplazie bilaterală corticosuprarenală	Sindrom paraneoplazic
Sex	F	B
Istoric	peste 1 an	sub 6 luni
Obezitate	da	nu
Hiperpigmentare	+	++
Hiperglicemie	10%	50%
Test supresie cu dexametazon	+	—
Test stimulare ACTH	+	—
Test metirapon	+	—
ACTH plasmatic	normal	crescut

venție și radioterapie, la care, în anumite cazuri, se adaugă adrenocorticolitice în general greu de tolerat: aminoglutetimid 1 g/zi sau o, p'DDD 3—6 g/zi.

2) Secreția inadecvată de hormon antidiuretic (ADH) (sindromul Scwartz-Bartter) este prezentă la 8—10% din cancerele pulmonare și se asociază exclusiv carcinomului cu celule mici. Urina este hiperosmolară, iar în ser se constată hiponatremie, hipoosmolaritate, ureea sub 20 mg%. În mod caracteristic, încărcarea bolnavului cu apă nu provoacă creștera diurezei. Proporțional cu gradul de hipoosmolaritate prin hiperhidratare, bolnavii au anorexie, greață, vomă, letargie, comă. Prognosticul este prost, atît datorită bolii de bază, cît și dificultăților de corectare a hiponatremiei de diluție. Tulburări asemănătoare produc și alte cancere (colon, pancreas, limfom)

Scanned with OKEN Scanner

metastazele cerebrale, boli pulmonare (tuberculoza, abcesul), mixedemul, ciclofosfamida și vincristina. Tratamentul constă în reducerea drastică a ingestiei de lichide, administrarea asociată de furosemid sau acid etacrinic cu clorură de sodiu și clorură de potasiu și antagoniști distali ai ADH-ului: Demeclociclina 600—1 200 mg/zi sau carbonat de litiu, împreună cu dexametazon 5 mg/zi sau 9 alfa fluor hidrocortizon.

3) Sinteza unui polipeptid asemănător parathormonului (PTH) provoacă hipercalcemie hipofosfatemică la 8—13% dintre cazuri. Este de reținut că datorită nivelului redus de proteine serice, determinat de anorexia neoplazică, nivelul calciului ionizabil este crescut în raport cu calciul total, prin scăderea fracției legate de proteinele plasmatice. Independent de categoria bolnavilor cu metastaze osoase și hipersecreție de PTH, există un subgrup de cazuri cu hipercalcemie hiperfosfatemică și PTH normal, la care se presupune că hipercalcemia este provocată de activarea osteoclastelor de către prostaglandine sau fitosteroli sintetizați de celule neoplazice, în majoritatea cazurilor carcinom cu celule scuamoase. Subiecții cu hipercalcemie prezintă simptome renale (nicturie, poliurie, polidipsie, deshidratare), digestive (greață, vărsături, constipație) și nervoase centrale (psihoză, stupor, comă). Corectarea hipercalcemiei este urgentă și se realizează cu perfuzii cu clorură de sodiu, corticosteroizi (prednison 40 mg/zi sau hemisuccinat de hidrocortizon 300 mg i.v./zi), furosemid (1 sau 2 f.i.v.), la care se adaugă mithramicin 25 micrograme i.v. una sau mai multe zile.

În ultimii ani investigațiile imagistice pulmonare s-au îmbogățit cu noi tehnici de explorare (tomografie computerizată, rezonanță magnetică), ceea ce a determinat o reconsiderare a strategiei diagnosticului și stadializării cancerului pulmonar. Obiectivele imediate sînt precizarea tipului histologic și a gradului de extindere, în vederea stabilirii rezecabilității tumorii.

Examenul radiologic reprezintă metoda de bază în depistarea și urmărirea cancerului pulmonar (Kerr, 1984; Newell, 1985). Fără excepție, studiile epidemiologice au demonstrat superioritatea examenului radiologic, față de examenul citologic al sputei. Examenul radiologic depistează de 2—3 ori mai multe cancere pulmonare decît examenul citologic al sputei. Sensibilitatea diagnostică este de 71%, cu un randament diagnostic mai mare pentru tumorile localizate în cîmpurile pulmonare medii și laterale. Un procent de 12—15% din cancerele pulmonare au citologia sputei pozitivă și examenul radiologic normal (carcinom ocult) în majoritatea cazurilor carcinoame scuamoase localizate central în stadiul I sau II. Examenul radiologic este pozitiv în aproape toate cazurile simptomatice și în stadiul III (Berlin și colab., 1985). Cele mai frecvente aspecte radiologice sînt de lărgire unilaterală a hilului sau/și a mediastinului, masă excavată sau nu, nodul, atelectazie, pleurezie, infiltrat. Principalele probleme de diagnostic le ridică leziunile periferice pulmonare mici, nodulii pulmonari solitari, masele hilare mici, cicatricele și fibroza pulmonară cu aspect recent modificat. În contrast cu polipoza din tractul gastrointestinal, dimensiunile nu reprezintă un criteriu de diagnostic diferențial între masele pulmonare benigne și maligne. În favoarea carcinomului bronșic pledează conturul neregulat, aspectul neomogen, ombilicat, prezența de pseudopode și „raze de soare". Calcificările cu aspect laminat, concentric, pătat de „floricele", fac improbabil carcinomul, dar nu-l exclud, întrucît unele tumori pulmonare se dezvoltă pe cicatrici tuber-

Scanned with OKEN Scanner

culoase calcificate (Kerr, 1984). Studii biometrice au stabilit că masele pulmonare, care cresc cu o rată cuprinsă între 1 și 16 luni, sînt probabil carcinoame. Orientativ, se admite că tumorile pulmonare maligne se localizează în 50% din cazuri în lobul superior, de preferință segmentul anterior (rar afectat în tuberculoză), 30% în lobul inferior și 20% în lobul mijlociu, dintre care 70—80% central și 20—30% periferic, cu excavare prezentă la 20% din cazuri (Rohwedder, 1982).

Evaluarea imaginii radiologice în dinamică crește acuratețea diagnostică. Cu toate acestea, diagnosticul nu se poate pune cu certitudine pe baza radiografiei pulmonare, mai ales în stadiile inițiale de cancer pulmonar. De asemenea, stadializarea și stabilirea rezecabilității tumorii necesită explorări suplimentare. Tomografia pulmonară convențională se folosește în mod curent pentru diagnosticul nodulilor pulmonari, vizualizarea calcificărilor și cavităților, evaluarea hilului și a mediastinului. Nodulul pulmonar, care într-un interval de 2 ani nu a crescut, probabil este benign. Se apreciază că 3—6% din nodulii pulmonari solitari sînt maligni și că 90% din cauzele benigne sînt reprezentate de granuloame (80%) și hamartoame (10%). Diagnosticul se stabilește pe baza testelor serologice pentru tuberculoză, aspergiloză, coccidoidomicoză, histoplasmoză, IDR și biopsie transtoracică cu ac Franklin sau Ciba (aspirativ) pentru nodulii situați pînă la 3 cm distanță de pleură și transbronșic fibroscopic, dirijat radioscopic sau tomografic computerizat, pentru nodulii centrali (Lieng-Che Tao, 1986; Newell, 1985).

Examenul radiologic înregistrează rata cea mai mare de insuccese în raport cu alte tehnici imagistice (tomografie computerizată, rezonanța magnetică) în stadializarea cancerului pulmonar. Astfel, tomografia computerizată a restadializat în unele studii 32% din cazurile cercetate prin depistarea extinderilor la perete sau mediastin și prin vizualizarea adenopatiei hilare și mediastinale, ignorate de examenul radiologic. Prin utilizarea tomografiei computerizate 32% din cazuri au trecut din stadiul I în II și 84% din II în III, iar frecvența carcinomului cu celule mici în stadiul III a crescut de la 74% la 94% (Frya și Laval-Jantet, 1985). După unii autori, tomografia convențională își păstrează superioritatea față de tomografia computerizată în diagnosticul adenopatiilor hilare. Astfel, acuratețea diagnosticului în depistarea adenopatiilor hilare a fost de 78% pentru tomografia computerizată, 76% pentru tomografia convențională și 71% pentru radiografia simplă. Dacă ținem seama că ponderea diagnosticelor fals negative a fost de 35% pentru tomografia computerizată, 29% pentru tomografia convențională și 47% pentru radiografia simplă și că prețul de cost al unei tomografii convenționale (462 față de 52 dolari), rezultă că tomografia convențională completează examenul radiologic și precedă tomografia computerizată (Newell 1985).

Examenul radioscopic decelează mișcările paradoxale ale diafragmului, provocate de afectarea nervului frenic și eventrațiile esofagiene, determinate de compresia sau invazia esofagului.

Examenul citologic al sputei joacă un rol important în diagnosticul carcinomului bronșic. Citologia sputei asigură depistarea carcinomului bronșic cu o sensibilitate de 46—96%. Randamentul diagnostic este mai bun pentru carcinomul scuamos și indiferent de tipul histologic — pentru tumorile localizate central, în lobii inferiori, care produc atelectazie sau procese de condensare (Berlin și colab., 1985). Eficiența diagnosticului este depen-

Scanned with OKEN Scanner

dentă de caracterul reprezentativ al materialului patologic prelevat și acurateţea examinării acestuia. Rezultatele fals negative sînt în principal determinate de absenţa celulelor neoplazice în spută (prelevare defectuoasă din orofaringe, tumora localizată periferic sau profund în submucoasă) și rar datorită unui examen defectuos (lipsă de experienţă, număr prea mic de cîmpuri examinate etc.). Sensibilitatea diagnostică este de 41% pe un singur examen de spută și creşte la 56% după 2 examene, la 69% după 3 examene și la 85% după 4 examene (Spiro, 1984). Reducerea procentului de examene fals negative prin creşterea numărului de probe examinate se observă și în cazul citologiei exfoliative bronşice sensibilitatea diagnostică este de 60,7%, după o probă examinată și creşte la 89% după 3 probe și la 96% după 5 probe. De la acest nivel, pentru a mai obţine un spor de diagnostic ar fi nevoie de 11 probe examinate, astfel încît se consideră că numărul optim de examene de spută sau secreţie bronşică este de 5 (Lamb, 1984). În anumite ocazii, sputa trebuie „îmbogăţită" prin flotare. Macrofagele alveolare garantează originea bronşică a specimenului examinat. Materialul patologic se include în parafină. Pentru un examinator experimentat rezultatele fals pozitive sînt sub 1—2%.

Examenul citologic al sputei precizează tipul histologic și gradul de diferenţiere celulară. Acurateţea diagnostică a examenului citologic al sputei, raportată la examenul biopsic de mucoasă bronşică, este de 90% pentru carcinomul scuamos, 79% pentru carcinomul cu celule mici și 80—97% pentru adenocarcinom, cu o lipsă de concordanţă diagnostică între examinatori de 18—35% (Spiro 1984; Berlin, 1985).

Cazurile, la care examenul citologic al sputei este negativ sau neconcludent, sînt examinate diferenţiat, în raport cu poziţia tumorii sau prezenţa adenopatiilor. Tumorile localizate central sînt abordate fibroscopic, cu prelevarea materialului patologic prin periaj bronşic, lavaj bronşic sau biopsie. Tumorile situate periferic nu mai departe de 3 cm de pleură și o parte din tumorile centrale, sînt biopsiate transtoracic clasic cu ac Franklin sau aspirativ cu ac Ciba, sub ecran radiologic sau tomografic computerizat (Georgescu, 1986; Liang-Che Tao și colab., 1986).

Randamentul diagnostic al lavajului bronşic este de 76% și creşte progresiv cu numărul de examene pînă la 96% după 5 probe. Frecvenţa rezultatelor fals negative este mai mare în localizările periferice şi profunde în submucoasă. Periajul bronşic are o acurateţe diagnostică de 65—80%, limitată în principal de prezenţa unor zone necrotice sau de dezvoltarea în profunzime a tumorii (Lamb 1984; Venet și colab., 1985).

Biopsia bronşică cu microforcepsul recoltează limitat din mucoasa bronşică și are o sensibilitate diagnostică (67%) mai mică decît biopsia aspirativă (80%). Este de remarcat că asocierea periajului bronşic cu biopsie cu microforceps are un randament diagnostic egal cu al biopsiei aspirative (80%) și că toate cele trei metode împreună diagnostichează 92% din totalul cancerelor pulmonare centrale. În anumite cazuri se practică biopsia transbronşică sub control radiologic, cu sensibilitate diagnostică de 60—80% și principale accidente pneumotorax (5%) și hemoptizie (1—2%) (Spiro, 1984).

Biopsia transtoracică cu ac Franklin sau aspirativă cu ac Ciba sub control radiologic sau tomografic computerizat s-a extins rapid şi oferă un diagnostic rapid la subiecţii cu tumori periferice sau cu mase hilare şi/sau

Scanned with OKEN Scanner

mediastinale de cauză necunoscută. Acuratețea diagnostică este de 86—96%, cu un procent mai ridicat de rezultate fals negative pentru tumorile necrozate și carcinomul scuamos (Georgescu, 1986; Newell, 1984). Cele mai frecvente accidente sînt pneumotoraxul (21—35%) și hemoptizia (7—10%). Biopsia transtoracică nu înlocuiește mediastinoscopia.

Datorită caracterului invaziv (decese 1%) și introducerii tomografiei computerizate aria de utilizare a mediastinoscopiei s-a restrîns, în prezent mediastinoscopia se folosește pentru stadializarea carcinomului bronșic, întrucît 50% din adenopatiile mediastinale nu sînt vizualizate radiologic (Spiro, 1984). Randamentul diagnostic este mai bun pentru exploarările mediastinului drept. După unii autori prezența adenopatiei mediastinale contraindică operația în timp ce alți autori admit că pot fi totuși operați bolnavi cu adenopatie mediastinală ipsilaterală, inferior paratraheală și traheobronșică, fără semne de invadare capsulară (Rohwedder, 1982). Intrucît mediastinoscopia nu evidențiază ganglionii retrotraheali, posteroinferiori ai carinei, mediastinali posteriori și subaortici, frecvența rezultatelor fals negative este de 5—20%. Mediastinoscopia urmează și nu precedă examenul tomografic computerizat și a înlocuit în mare măsură biopsia ganglionilor scalenici (Newell, 1985). Mediastinoscopia este rezervată cazurilor cu examen tomografic computerizat al mediastinului echivoc sau normal, la care se suspectează prezența adenopatiei mediastinale.

Biopsia scalenică se practică numai la cazurile cu adenopatie palpabilă și diagnostic neprecizat sau la care mediastinoscopia nu poate fi practicată. Principalele accidente semnalate sînt chilo și pneumotoraxul, hemoragia, embolia gazoasă, injuria nervului frenic.

Tomografia computerizată (TC) este metoda imagistică neinvazivă de elecție în diagnosticul și stadializarea cancerului pulmonar. Examenul TC depistează cu randament diagnostic superior oricărei alte metode atraumatice tumorile pulmonare și mediastinale, adenopatia hilară și mediastinală, extinderea la țesuturile vecine, metastazele și asigură cu maximă securitate controlul biopsiei transtoracice. TC decelează cu acuratețe leziunile pulmonare difuze sau localizate, inclusiv nodulii subpleurali mai mari de 2—3 mm și determină dimensiunile și natura tumorii (țesut moale, grăsime, chist, vase etc.). Chiar dacă aspectul intrinsec al tumorii nu diferențiază tumorile benigne de cele maligne, caracterul invaziv pledează pentru etiologia malignă, TC evidențiază cu 50% mai mulți noduli pulmonari decît tomografia simplă descoperă tumori pulmonare la 65% din cazurile cu examen radiologic normal și în medie suplimentează semnificativ informația radiologică clasică la 50% din cazuri (Rewell, 1985; Kerr, 1984). Invazia locală în țesuturile vecine este diagnosticată cu o acuratețe de 85% (Frija și colab., 1985). Raportată la tomografia simplă, plus examen bronhoscopic, TC a restadializat prin detectarea invaziei locale T_1 și T_2 la T_3 de la 30% la 84% din cazuri (Spiro, 1984).

Tomografia computerizată demonstrează eficiență diagnostică crescută în depistarea adenopatiilor hilare și mediastinale. Pentru adenopatiile hilare sensibililitatea diagnostică este de 71% cu o specificitate de 92% iar pentru adenopatiile mediastinale sensibilitatea este de 83% cu o specificitate de 81% (Rewell, 1985). Valoarea predictivă negativă a TC pentru adenopatiile hilare este de 85%, iar pentru adenopatia mediastinală de 89%, dacă se ia ca limită între normal și patologic diametrul adnopatiei de 1 cm (Frija și colab., 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Criteriul este arbitrar și criticabil, întrucît există suprapuneri, îndeosebi în intervalul 1—1,5 cm. În ceea ce privește adenopatiile hilare, TC deține maximum de acuratețe diagnostică dintre metodele imagistice, 94% față de 64% pentru radiografia clasică și 80% pentru tomografia simplă (Spiro 1984). În cazul adenopatiilor mediastinale și raportat la mediastinoscopie, TC a dat 10% rezultate fals negative și 13% fals pozitive, ceea ce corespunde la 23% stadializări greșite. Un examen TC pozitiv nu implică automat renunțarea la operație, întrucît unele adenopatii mediastinale sînt reacționale sau inflamatorii benigne. Pe de altă parte, întrucît în alte studii rata examenelor fals negative s-a ridicat pînă la 28% se consideră că mediastinoscopia completează TC normal. Principalul merit al TC este că depistează adenopatiile paratraheale, subaortice, postero-inferioare ale carinei, invizibile chiar și pentru mediastinoscopie. Cele două metode sînt complementare și se practică în succesiunea TC-mediastinoscopie dacă TC este normală și există probabilistic suspiciunea de afectare mediastinală. În general, față de explorările radiologice clasice, TC a restadializat 32% din stadiile N. și a crescut ponderea stadiului III pentru carcinomul cu celule mici de la 74 la 94% și în medie toate stadiile la celelalte tipuri de carcinoame bronșice cu 20% (Spiro, 1984).

TC are randament diagnostic bun în evaluarea extinderii tumorilor la perete, inclusiv sindromul Pancoast-Tobias și în depistarea metastazelor suprarenale. TC nu trebuie utilizată de rutină în diagnosticul cancerului pulmonar sau al metastazelor. Indicațiile TC în cancerul pulmonar sînt carcinomul bronșic „ocult" radiologic și nediagnosticat bronhoscopic, tumorile pulmonare nediagnosticate prin mijloace curente și la care nu se poate practica mediastinoscopia sau toracotomia, cancerul pulmonar la care există suspiciuni că radiografia și tomografia simplă substadializează, bolnavii cu tulburări neurologice hepatice sau renale.

Rezonanța magnetică (RM) este o achiziție relativ recentă în explorarea imagistică pulmonară. La un preț de cost semnificativ, mai ridicat, RM diagnostichează față de TC la fel sau inferior adenopatiile mediastinale, datorită unei rezoluții spațiale mai slabe (Heelan și colab., 1985). RM interpretează greșit esofagul ca mase ganglionare și grupele mici ganglionare ca adenopatie unică mare (Levitt și colab., 1985). RM deține un oarecare avantaj față de TC în depistarea adenopatiei hilare (Webb și colab., 1985).

Venografia cavei superioare este rezervată cazurilor de sindrom de compresie al venei cave superioare și se practică pentru localizarea obstacolului în vederea radioterapiei sau dezobstrucției chirurgicale.

Arteriografia pulmonară este astăzi abandonată în explorarea cancerului pulmonar.

În concluzie, scopul investigațiilor paraclinice este precizarea tipului histologic și a gradului de diferențiere celulară și stabilirea gradului de extindere a bolii. Nici un tratament nu poate fi început fără diagnosticul morfologic și stadializarea bolii. Între obiectivele propuse, starea funcțională a bolnavului, riscurile și prețul de cost al investigațiilor propuse trebuie păstrat un echilibru logic. Înaintea explorărilor invazive se impune un bilanț funcțional pulmonar și cardiovascular care el însuși determină într-o mare măsură perspectiva terapeutică și prognostică a bolnavului.

Stadializarea carcinomului bronșic joacă un rol hotărîtor în stabilirea tratamentului și prognosticului. Redăm stadializarea propusă de International Union Against Cancer pe baza sistemului TNM (tabelul IX).

Scanned with OKEN Scanner

STADIALIZARE

TABELUL IX

STADIALIZAREA CARCINOMULUI BRONȘIC PROPUSĂ DE IUAC PE BAZA SISTEMULUI TNM

T = tumoare
Tis = tumoare *in situ*
T_0 = tumoare nedetectabilă
T_1 = tumoare sub 3 cm diametru, fără invazie proximală a bronhiei
T_2 = tumoare peste 3 cm sau de orice dimensiune, care invadează pleura viscerală, produce atelectazie și care respectă la cel puțin 2 cm carina
T_3 = tumoare de orice dimensiune, care invadează pleura parietală, peretele, diafragmul, mediastinul, sau care se găsește la mai puțin de 2 cm de carina
T_x = citologie pozitivă, examen radiologic sau bronhoscopic negativ

N = adenopatie
N_0 = adenopatie fără metastaze demonstrabile
N_1 = adenopatie peribronșică și/sau hilară cu metastaze
N_2 = adenopatie mediastinală cu metastaze

M = metastaze
M_0 = metastaze absente
M_1 = metastaze prezente

Carcinom ocult	Stadiul I a	Stadiul I b	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV
$T_xN_0M_0$	$T_1N_0M_0$ $T_2N_0M_0$	$T_1N_1M_0$	$T_2N_1M_0$	$T_3N_0M_0$ $T_3N_1M_0$ $T_{1-3}N_2M_0$	$T_{1-3}N_{1-2}M_1$

Cu puține excepții, toate carcinoamele cu celule mici cad în stadiul IV. Restul carcinoamelor se distribuie astfel: carcinomul scuamos furnizează majoritatea cazurilor din stadiul ocult și I; adenocarcinomul și carcinomul cu celule mari preponderent în stadiile I, III și IV. În mod curent carcinomul bronșic este substadializat clinic și radiologic. Metodele invazive de diagnostic cresc acuratețea stadializării, dar sînt traumatice și cu morbiditate crescută.

Prognosticul carcinomului bronșic este determinat de factori legați de gazdă și de tipul celular. Analiza unor parametri imunologici a relevat că durata de supraviețuire este semnificativ mai mare la bolnavii cu infiltrarea limfocitară a tumorii, nivelul ridicat de activitate a zonelor T limfocitar dependente din adenopatia satelită tumorii, testul de migrare macrofagică normal, IDR cu antigen tuberculinic sau candida pozitiv, valori de peste 1 000/mm^3 a limfocitelor periferice (Selawry și Hansen, 1982; Guerin și colab., 1984). Între gradul de invazie tumorală și numărul limfocitelor periferice există o corelație valabilă numai pentru carcinomul epidermoid și adenocarcinom. Analiza subpopulațiilor limfocitare a demonstrat că stadiul și extinderea bolii sînt legate de numărul limfocitelor T. Studii efectuate în unități chirurgicale au arătat că mortalitatea perioperatorie este mai mare la bărbați vîrstnici, peste 70 de ani, tumora localizată în dreapta, boli pulmonare asociate. Cercetări clinice efectuate pe loturi de bolnavi comparabile au demonstrat prognosticul mai prost la bolnavii simptomatici, cu pierdere ponderală, ndice Karnofsky sub 70 %, pleurezie, disfonie, sindrom de compresie a venei cave superioare. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 18% pentru bolnavi asimptomatici, 12% pentru cei cu simptome pulmonare, 6% pentru cei cu simptome sistemice și 0 pentru cei cu metastaze. Dintre variabilele biologice cu valoare predicativă defavorabilă, albuminemia sub 5,8 g%, LDH peste

Scanned with OKEN Scanner

330 ui, calcemia mai mare de 11 mg% și anemia (Feintrenie și colab., 1986). Analiza multivariativă a mai multor parametri clinici și de laborator a ierarhizat principalii factori de prognostic astfel: indicele Karnofsky sub 70%, extinderea tumorii, prezența disfoniei, adenopatie palpabilă, simptome neurologice, numărul de limfocite periferice, durere toracică. Asocierea dintre albuminemie și LDH sau albuminemie și anemie are aceeași putere predictivă, ca și indicele Karnofsky luat izolat, criticat pentru caracterul subiectiv al criteriilor care îl compun.

Rata de creștere și modul de propagare diferă semnificativ între subtipurile carcinomului bronșic și corelează cu durata de supraviețuire a bolnavilor netratați (tabelul X).

TABELUL X

CORELAȚII ÎNTRE TIMPUL DE DEDUBLARE CELULARĂ DETERMINAT BIOMETRIC, INDICELE DE ÎNCORPORARE A TIMIDINEI TRITIATE ȘI DURATA DE SUPRAVIEȚUIRE A BOLNAVILOR

	Timpul de dedublare (zile)	Indicele de încorporare a timidinei tritiate (%)	Durata de supraviețuire a bolnavilor netratați (luni)
Celule mici	34	15	2,6—3,6
Celule mari	92	10,3	4,4
Epidermoid	100	3,6	4,5
Adenocarcinom	183	3,6	4,2

Procentul de celule active, în diviziune și stadiul bolii (expresie a gradului de invazie locală și metastazare hematogenă și limfatică) corelează invers cu durata de supraviețuire a bolnavilor. Nici unul dintre bolnavii cu carcinom cu celule mici, reputat pentru rata rapidă de creștere și potențialul metastazant hematogen ridicat, nu supraviețuiește peste 2 ani. Redăm în tabelul XI rata de supraviețuire la 5 ani a celorlalte tipuri celulare de carcinom bronșic.

TABELUL XI

RATA DE SUPRAVIEȚUIRE LA 5 ANI ÎN RAPORT CU TIPUL CELULAR ȘI STADIUL TUMORII DUPĂ CLASIFICAREA TNM
(SELAWRY ȘI HANSEN, 1982)

		Epidermoid (%)	Adenocarcinom (%)	Celule mari (%)
T	T_1	46	38	17
	T_2	28	11	16
	T_3	8	2	8
N	N_0	30	18	20
	N_1	19	7	5
M	M_0	26	18	20
	M_1	15	25	1
S	I	40	31	31
	II	17	7	5
	III	9	3	5

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie prognosticul bolnavilor cu carcinom bronșic este dependent de tipul celular, stadiul bolii la depistare și indicele Karnofsky.

Tratamentul carcinomului bronșic este individualizat în raport cu tipul histologic, extinderea bolii, rezervele funcționale pulmonare și diverse asocieri morbide. Pînă în prezent nu dispunem de un tratament etiologic și nici de vaccinuri. Tratamentul cu agenți antivirali (interferon, interleukină II, adeninarabinozid etc.) este în curs de evaluare sau nu a dat rezultate. Imunomodulația cu levamisol, vaccin BCG sau antigen extras din *Corynebacterium parvum* este restrînsă la un număr redus de cazuri și controversată ca valoare terapeutică. Principala cauză a insuccesele imunoterapiei rezidă în masa mare tumorală, imposibil de controlat imunologic. Totodată în serul bolnavilor cu carcinom bronșic s-au identificat substanțe imunosupresoare de origine tumorală.

În ultimii ani s-au conturat următoarele tendințe în tratamentul cancerului pulmonar. Carcinoamele *in situ* ($T_{is}N_0M_0$) sînt rezecate sau coagulate termic prin fibroscop. Fotocoagularea laser cu Nd-YAG (neodymium-Yttrium aluminium) dirijată fibroscopic s-a extins ca metodă curativă, datorită eficienței crescute cu un minim de accidente și disconfort. În contrast cu alte sisteme laser (argon, bioxid de carbon) laserul Nd-YAG emite pulsatil 10 nanosecunde raze cu lungime de undă subinfraroșie de mare energie (0,1—1 J) capabile să vaporizeze țesuturile pînă la o adîncime de 0,3—0,5 cm (Cross, 1986). Spre deosebire de radioterapie, toate tipurile celulare răspund la fotocoagulare. În raport cu metoda de rezecție endobronșică, fotocoagularea are mai puține efecte secundare imediate și tardive, durează mai puțin, dar are un preț de cost ridicat. Principalele accidente sînt hemoragia și perforația bronșică. Utilizarea laserului pulsatil QS (quality switched) și creșterea fotosensibilității tumorii prin administrarea unor substanțe fotosensibile, care se acumulează preferențial în tumoră (hematoporfirină) a redus în mod considerabil numărul accidentelor. Succesele obținute de fotorezecția laser în alte cancere (vezical, gastric) a determinat utilizarea metodei în tratamentul paleativ al carcinomului bronșic și traheal cu obstrucție bronșică severă (Geddes, 1984; Mehta, 1985).

Caracinoamele *oculte* ($T_xN_0M_0$) sînt localizate fibroscopic sau TC în vederea segmentectomiei sau lobectomiei ca metodă curativă electivă. Într-un număr limitat de cazuri s-a reușit poziționarea tumorii scintigrafic cu Galium^{67} sau anticorpi monoclonali marcați cu I^{131} și s-a încercat terapia țintită cu citostatice, cuplate cu anticorpi monoclonali specifici antigenului tumoral (Geddes și colab., 1984).

Cazurile inoperabile sînt fotorezecate sau iradiate curativ. Deoarece peste 90% din carcinoamele oculte sînt scuamoase și radiorezistente, în prezent se preferă rezecția chirurgicală chiar și la bolnavii mai în vîrstă de 70 de ani. Riscul toracotomiei la vîrstnici peste 70 de ani a scăzut de la 18—20% în 1970 la 3,5—6% în 1980 (Yellin și Benfield, 1986). Rata supraviețuirii la 5 ani în stadiul TxNoMo operat este de 80% cu 25% recidive locale.

Carcinoamele bronșice în stadiul *IA* ($T_1N_0M_0$ și $T_2N_0M_0$), altele decît cu celule mici, sînt tratate electiv chirurgical cu rata de supraviețuire la 5 ani de 50—60% și 6—11% recidive locale. Cazurile inoperabile (stare funcțională proastă, boli asociate) sau care refuză intervenția chirurgicală sînt iradiate curativ cu rate de supraviețuire la 5 ani de 7—12% (Ash, 1984). Un

Scanned with OKEN Scanner

ultimul timp, pentru a crește radiosensibilitatea în general scăzută a tumorilor altele decît cu celule mici, s-a administrat cu rezultate neconcludente misonidazolul și s-a practicat iradierea bolnavilor după expunerea în prealabil în atmosferă îmbogățită în oxigen. Tumorile prost vascularizate și oxigenate au fost iradiate cu energii înalte (neutroni, protoni, ioni grei, pi-mezoni), capabile să penetreze și să focalizeze mai bine zona interesată. Radioterapia curativă este inferioară exerezei chirurgicale și rata răspunsului terapeutic este dependentă de tipul celular, dimensiunile tumorii și doza folosită. În raport cu tipul histologic, răspund 45% din carcinoamele scuamoase, 57% din adenocarcinoame și 76% din carcinoamele cu celule mari și mici iar pentru același tip histologic 76% din stadiile T_1 și 48% din T_2 (Rohwedder, 1982; Ash, 1984). Doza optimă este de 5 000—6 000 rad, administrată continuu sau cu o pauză, în 5—7 săptămîni. În acest mod se obține distrugerea celulelor neoplazice, confirmată microscopic la 50—80% din cazuri, cu ameliorarea netă a tabloului clinic la 91% din cazuri.

Carcinoamele bronșice în stadiul *I B* ($T_1N_1M_0$) și II ($T_2N_1M_0$) beneficiază de tratament chirurgical, cu rata de supraviețuire la 5 ani de 25—30% și 14—20% recidive locale și 10—16% sistemice. Prezența adenopatiei hilare impune o atentă disecție a grupelor ganglionare, inclusiv mediastinale, iar cazurile inoperabile sînt iradiate totodată și mediastinal.

Carcinoamele bronșice în stadiul III ($T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$ și $T_{1-3}N_2M_0$) sînt tratate diferențiat. Dacă stadiul $T_3N_0M_0$ corespunde sindromului Pancoast-Tobias, bolnavii operabili sînt iradiați în prealabil adjuvant cu doze de 4 000 rad în 4 săptămîni, după care la un interval de 4—6 săptămîni se practică rezecția în bloc a tumorii și peretelui toracic, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 15% (Selawry și Hansen, 1982). Alți autori preferă iradierea adjuvantă postoperator datorită numărului mic de complicații postoperatorii și al unui mai bun control al evoluției bolii (Devine și colab,. 1986). Cazurile inoperabile sînt iradiate cu doze de pînă la 15 000 rad și rata de supraviețuire a bolnavilor la 5 ani este de 17% (Ash, 1984). Celelalte carcinoame bronșice extinse la perete sînt rezecabile în bloc la 62% din cazuri, cu rata de supraviețuire la 5 ani de 56%, dacă nu sînt metastaze limfatice ($T_3N_0M_0$) și la 21%, dacă s-au produs metastaze ganglionare ($T_3N_1M_0$) (McCaughan și colab., 1985). Tumorile mari pulmonare (T_3) operabile pot deveni rezecabile, dacă preoperator sînt tratate cu citostatice. Cura secvențială cu Vindesin 3 mg i.v. în zilele 1, 8, 15, 22, 29 și 36, Etoposide 300 mg/m² i.v. în zilele 1, 8 15, 22, 29, 36 și Platinol 120 mg/m² i.v. în zilele 1 și 20 a indus la 70% din cazuri remisiuni parțiale și a crescut potențialul rezecabil al stadiului T_3 (Bitran și colab. 1986). Administrarea preoperatorie a polichimioterapiei adjuvante (cisplatin 50 mg/m² i.v., adriamicină 50 mg/m², i.v., ciclofosfamidă 300 mg/m² i.v., CCNU 50 mg/m² oral și vincristin 1,4 mg/m² i.v. sau cisplatin 45 mg/m², adriamicină 45 mg/m² i.v., 5 fluorouracil 600 mg/m² i.v., metotrexat 60 mg/m² i.v. și vincristin 1,4 mg/m²) a permis rezecția tumorii în stadii $T_2N_1M_0$ și $T_3N_2M_0$ la 50% din cazuri, cu supraviețuirea la 5 ani de 16% (Takitu și colab., 1986). Majoritatea autorilor admit, pe baza informațiilor experimentale, că rezultatele polichimioterapiei sînt superioare radioterapiei și că asocierea dintre polichimioterapie și exereza chirurgicală este superioară fiecăreia separat.

Scanned with OKEN Scanner

Supraviețuirea bolnavilor operați este considerabil limitată de recurențele locale, la distanță și de dezvoltarea unui al doilea cancer. Recidivele locale sînt expresia bolii reziduale oculte, cel mai adesea datorită unei operații limitate sau prezenței adenopatiei și într-o mai mică măsură dimensiunilor tumorii. Astfel incidența recidivelor locale este aceeași (27,8%) pentru stadiile T_1N_0 și T_2N_0 și diferă semnificativ în raport cu tipul operației practicate sau prezența adenopatiei: 33% recurențe locale după lobectomie, față de nici una după pneumectomie. Practicarea pneumectomiei în locul lobectomiei ar fi prevenit 24% din recidivele locale în stadiile N_0, 18% în N_1 și 13% în N_2 (Iascone și colab., 1986). Întrucît pneumectomia are mortalitate operatorie (17%) dublă față de lobectomie (19%) pare mai judicios ca în stadiile N_0 și N_1 lobectomia să fie urmată de radioterapie sau chimioterapie adjuvantă. Radioterapia postoperatorie a redus recurențele locale, dar nu a prelungit în mod semnificativ durata de viață a bolnavilor (The lung cancer study group, 1986). Avînd în vedere că stadiile N_1 și N_2 și adenocarcionmul, indiferent de stadiu, asociază mai frecvent recurența sistemică față de recidive locale, la această categorie de bolnavi se preferă postoperator pentru controlul recidivelor locale și a micrometastazelor sistemice, polichimioterapia adjuvantă. Deoarece 90,5% din recăderile stadiului N_1 sînt sistemice, este mai realist să considerăm stadiile N_1 și N_2 extinse sistemic și să le tratăm postoperator cu polichimioterapie secvențială adjuvantă.

Exereza chirurgicală în stadiul III substadial N_2 (adenopatie mediastinală) este rezervată numai cazurilor cu adenopatie ipsilaterală, paratraheală și traheobronșică, fără invazie capsulară. Polichimioterapia secvențială adjuvantă este obligatorie. Supraviețuirea la 5 ani este de 15—20%.

Cazurile cu adenopatie mediastinală bilaterală, stadiul IV, subiecții cu pleurezie metastatică, cu sindrom de compresie a venei cave superioare, răgușeală, pareza hemidiafragmului, stare funcțională pulmonară proastă (capacitate vitală sub 60%, VEMS sub 70%), boli cardiace, hepatice sau renale grave, nu vor fi operați. Subiecții care nu pot urma un program de polichimioterapie secvențială și nu au pleurezie vor fi iradiați paleativ, pentru a diminua sindromul de compresie al venei cave superioare, a nervului recurent sau a frenicului. Sindroamele de compresie răspund prompt și bine la polichimioterapie secvențială. Astfel, ameliorarea sindromului de compresie a venei cave superioare s-a obținut rapid și într-o mai mare măsură după polichimioterapie secvențială, față de iradierea mediastinului (Sculier și colab., 1986). Metastazele cerebrale sînt iradiate după următorul protocol: 500 rad zilnic timp de 3 zile, 4 zile pauză și 300 rad zilnic timp de 8 zile. Pleurezia metastatică se evacuează maximal și se introduce intrapleural prin barbotare Tio-TEPA 15 mg sau nitrogen mustard 20 mg, o dată sau de două ori.

Cazurile inoperabile sau nerezecabile sînt tratate cu polichimioterapie secvențială. În ultimii ani se remarcă următoarele tendințe în terapia cu citostatice a cancerului pulmonar: prelevarea unui fragment de tumoră în vederea testării în vitro pe medii de cultură a chimiosensibilității fiecărei linii celulare în parte și repetarea testului periodic, întrucît s-au identificat în celulele neoplazice gene care conferă polirezistență la citostatice sau diminuă răspunsul terapeutic prin amplificarea propriei acțiuni prelevarea de

Scanned with OKEN Scanner

măduvă în vederea autotransplantului; utilizarea a două programe secvențiale în mod alternativ sau a unor megadoze de ciclofosfamidă (100—150 mg/kg i.v.) asociate cu un chelator de acroleină de tip 2-mercaptoetanesulfonat (mesna) pentru a reduce iritația chimică a vezicii urinare; asocierea citostaticelor cu anticorpi monoclonali.

Dintre numeroasele protocoale utilizate în tratamentul carcinoamelor bronșice altele decît cu celule mici, cele mai bune rezultate le-a dat cura cu ciclofosfamidă 400 mg/m² i.v. în ziua 1, adriamicină 40 mg/m² i.v. ziua 1, cisplatin 20 mg/m² i.v. în ziua 1,2 și 3 și etoposide (VP-16) 60 mg/m² i.v. în ziua 1, 2 și 3, cu repetarea ciclului la 4 săptămîni de mai multe ori, la care s-au obținut în 68% din cazuri remisiuni complete și parțiale și cura cu cisplatin 50 mg/m² i.v.; adriamicină 500 mg/m² i.v.; ciclofosfamidă 300 mg/m² i.v., CCNU 50 mg/m² oral și vincristină, 1,4 mg/m² i.v. toate administrate în prima zi, la intervale de 4—6 săptămîni cu 65% remisiuni complete și prțiale. Durata medie de supraviețuire a fost de 18 luni, față de 4 luni la cei care n-au răspuns la tratament (Tokota și colab., 1986).

Caracterul sistemic și chimic sau radiosensibilitatea ridicată a carcinomului cu celule mici îl disting din punct de vedere terapeutic de celelalte cancere pulmonare. Înlocuirea exerezei chirurgicale cu polichimioterapie secvențială, cu sau fără radioterapie adjuvantă, a crescut de 4—5 ori durata medie de supraviețuire a bolnavilor și a sporit rata remisiunilor pe termen lung la 5—10% (Hansen și Elliott, 1984). Într-un număr redus de cazuri, sub 10% din totalul bolnavilor, rezecția nodulilor solitari sau a stadiilor T_1 și $T_2N_0M_0$ este posibilă și trebuie urmată de radio- sau chimioterapie adjuvantă. Cazurile inoperabile sînt iradiate sistemic alternativ secvențial, pe fiecare jumătate de corp, cu aceeași rată a răspunsului terapeutic ca și unele cure de polichimioterapie secvențială (Geddes și colab., 1984). Cura formată din ciclofosfamidă 1 000 mg/m² i.v., adriamicină 40 mg/m² i.v. și vincristin 1 mg/m² i.v. toate în prima zi, repetată de 6 ori la fiecare 3 săptămîni, asociată cu radioterapie, cîte 3 000 rad în 10 fracții pentru mediastin și sistemul nervos central, a furnizat remisiuni parțiale la 100% din cazurile cu boala limitată. Alternarea în ritm rapid a două cure active fără rezistență încrucișată, formate din ciclofosfamidă 1 200 mg/m² i.v., adriamicină 50 mg /m² i.v. și vincristin 1,4 mg/m² i.v. toate în prima zi a ciclurilor 1 și 3 și cisplatin 60 mg/m² în ziua 1 și VP-16 120 mg/m² i.v. în zilele 4, 6, și 8 ale ciclurilor 2 și 4, cu scopul de a preveni dubla rezistență celulară, la care s-a asociat iradierea profilactică a sistemului nervos central, a indus remisiuni clinice complete la 75% din cazuri, cu durata medie de supraviețuire a bolnavilor de 18,5 luni pentru cazurile cu boala localizată și 12,2 luni pentru cei cu boala diseminată (Natale și colab., 1985). Iradierea profilactică a sistemului nervos central reduce frecvența metastazelor cerebrale și a devenit o metodă de rutină în tratamentul carcinomului cu celule mici (Rosen și colab. 1983).

Diverse anchete au stabilit că rezultatele și costul unor acțiuni de depistare a carcinomului bronșic în stadii incipiente sînt nesatisfăcătoare. Metodele terapeutice nu au reușit să reducă mortalitatea și să crească durata de viață a bolnavilor cu cancer bronșic în mod semnificativ. Oprirea fumatului și prevenirea expunerii la diverse noxe profesionale cu potențial cancerigen bronșic sînt singurele măsuri logice.

Scanned with OKEN Scanner

măduvă în vederea autotransplantului; utilizarea a două programe secvențiale în mod alternativ sau a unor megadoze de ciclofosfamidă (100—150 mg/kg i.v.) asociate cu un chelator de acroleină de tip 2-mercaptoetanesulfonat (mesna) pentru a reduce iritația chimică a vezicii urinare; asocierea citostaticelor cu anticorpi monoclonali.

Dintre numeroasele protocoale utilizate în tratamentul carcinoamelor bronșice altele decît cu celule mici, cele mai bune rezultate le-a dat cura cu ciclofosfamidă 400 mg/m² i.v. în ziua 1, adriamicină 40 mg/m² i.v. ziua 1, cisplatin 20 mg/m² i.v. în ziua 1,2 și 3 și etoposide (VP-16) 60 mg/m² i.v. în ziua 1, 2 și 3, cu repetarea ciclului la 4 săptămîni de mai multe ori, la care s-au obținut în 68% din cazuri remisiuni complete și parțiale și cura cu cisplatin 50 mg/m² i.v.; adriamicină 500 mg/m² i.v.; ciclofosfamidă 300 mg/m² i.v., CCNU 50 mg/m² oral și vincristină, 1,4 mg/m² i.v. toate administrate în prima zi, la intervale de 4—6 săptămîni cu 65% remisiuni complete și prțiale. Durata medie de supraviețuire a fost de 18 luni, față de 4 luni la cei care n-au răspuns la tratament (Tokota și colab., 1986).

Caracterul sistemic și chimic sau radiosensibilitatea ridicată a carcinomului cu celule mici îl disting din punct de vedere terapeutic de celelalte cancere pulmonare. Înlocuirea exerezei chirurgicale cu polichimioterapie secvențială, cu sau fără radioterapie adjuvantă, a crescut de 4—5 ori durata medie de supraviețuire a bolnavilor și a sporit rata remisiunilor pe termen lung la 5—10% (Hansen și Elliott, 1984). Într-un număr redus de cazuri, sub 10% din totalul bolnavilor, rezecția nodulilor solitari sau a stadiilor T_1 și $T_2N_0M_0$ este posibilă și trebuie urmată de radio- sau chimioterapie adjuvantă. Cazurile inoperabile sînt iradiate sistemic alternativ secvențial, pe fiecare jumătate de corp, cu aceeași rată a răspunsului terapeutic ca și unele cure de polichimioterapie secvențială (Geddes și colab., 1984). Cura formată din ciclofosfamidă 1 000 mg/m² i.v., adriamicină 40 mg/m² i.v. și vincristin 1 mg/m² i.v. toate în prima zi, repetată de 6 ori la fiecare 3 săptămîni, asociată cu radioterapie, cîte 3 000 rad în 10 fracții pentru mediastin și sistemul nervos central, a furnizat remisiuni parțiale la 100% din cazurile cu boala limitată. Alternarea în ritm rapid a două cure active fără rezistență încrucișată, formate din ciclofosfamidă 1 200 mg/m² i.v., adriamicină 50 mg /m² i.v. și vincristin 1,4 mg/m² i.v. toate în prima zi a ciclurilor 1 și 3 și cisplatin 60 mg/m² în ziua 1 și VP-16 120 mg/m² i.v. în zilele 4, 6, și 8 ale ciclurilor 2 și 4, cu scopul de a preveni dubla rezistență celulară, la care s-a asociat iradierea profilactică a sistemului nervos central, a indus remisiuni clinice complete la 75% din cazuri, cu durata medie de supraviețuire a bolnavilor de 18,5 luni pentru cazurile cu boala localizată și 12,2 luni pentru cei cu boala diseminată (Natale și colab., 1985). Iradierea profilactică a sistemului nervos central reduce frecvența metastazelor cerebrale și a devenit o metodă de rutină în tratamentul carcinomului cu celule mici (Rosen și colab. 1983).

Diverse anchete au stabilit că rezultatele și costul unor acțiuni de depistare a carcinomului bronșic în stadii incipiente sînt nesatisfăcătoare. Metodele terapeutice nu au reușit să reducă mortalitatea și să crească durata de viață a bolnavilor cu cancer bronșic în mod semnificativ. Oprirea fumatului și prevenirea expunerii la diverse noxe profesionale cu potențial cancerigen bronșic sînt singurele măsuri logice.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. * * * — Adverse effect of intrapleural *Corynebacterium parvum* as adjuvant therapy in resected stage I and II non-small cell carcinoma of the lung, Ludwig Lung Cancer Study Group, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985, 89, 6, 842.
2. ALBAIN K.S. și colab. — Large cell carcinoma of the lung; ultrastructural differentiation and clinicopathologic correlations, Cancer, 1985, 56, 7, 1 618.
3. ALITALO K. — Amplification of cellular oncogenes in cancer celles, Med. Biol., 1984, 62, 304.
4. AMIN R. — Extramedullary plasmocytoma of the lung, Cancer, 1985, 56, 1, 152.
5. ANDREWS J.L. jr. și colab. — Lung cancer in women; Lahey Clinic experience 1957—1980, Cancer, 1985, 55, 12, 2 894.
6. ASH D. — Role of radiotherapy, în: Lung Cancer (sub red. W. Duncan), Springer Verlag Heidelberg, 1984, 99.
7. BAILAR J.C. — Screening for lung cancer. Where are we now? Amer. Rev. Resp. Dis., 1984, 130, 4, 541.
8. BAILAR J.C., SMITH E.M. — Progress against cancer? New Engl. J. Med., 1986, 314.
9. BARLOZZARI T. și colab. — Direct evidence for the role of L.G.L. in the inhibition of experimental tumor metastases, J. Immun., 1985, 134, 4, 2 783.
10. BEARD C.M. și colab. — Bronchogenic carcinoma in Olmsted County, 1935—1979 Cancer, 1985, 55, 9, 2 026.
11. BENSON M.D. și colab. — Serum amyloid A in carcinoma of the lung, Cancer 1986 57, 9, 1 783.
12. BERLIN N.I. și colab. — The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Programme. Results of the inițial screen & prevalence, Early lung cancer detection; Introduction, Amer. Rev. Resp. Dis., 1984, 130, 4, 545.
13. BISERTE G. — Les oncogènes viraux (2e partie). Application aux oncogènes du virus de l'érythroblastome aviaire. Mise au point, LARC medical, 1985 5, 10, 539.
14. BISERTE G. — Oncogènes viraux et cellulaires (Ie partie) LARC médical, 1985, 5, 9, 477.
15. BISHOP J.M. — Viruses, genes and cancer. II. Retroviruses and cancer genes, Cancer, 1985, 55, 10, 2 329.
16. BITRAN J.D. și colab. — Protochemotherapy in non-small cell lung carcinoma an attempt to increase surgical resectability and survival. A preliminary report, Cancer 1986, 57, 1, 44.
17. BUCCHERI G.F. și colab. — Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma, Cancer, 1986, 57, 12, 2 389.
18. CAGLE PH. T. și colab. — Natural history of pulmonary scar cancers, Clinical and pathologic implications, Cancer, 1985, 56, 8, 2 031.
19. CHANG A. YUANG-CHI și colab. — Phase II evaluation of a combination of Mytomycin C, Vincristine and Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer, Cancer, 1986, 57, 1, 54.
20. CHURG A. — Lung cancer cell type and asbestos exposure, J. Amer. Med. Ass., 1985, 253, 20, 2 984.
21. CHUTE CH. G. și colab. — Presenting conditions of 1 539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont, Cancer, 1985, 56, 8, 2 107.
22. CLAYTON F. — Broncholoalveolar carcinomas; cell types, patterns of growth and prognostic correlates, Cancer, 1986, 57, 8, 1 555.
23. CLINE M.J. și colab. — Oncogenes; implications for the diagnosis and treatment of cancer, Ann. Intern. Med., 1984, 101, 2, 223.
24. CROSS F. — Lasers take a shine to medicine, New Scientist, 1986, 38.
25. CUTCUDACHE C., POPESCU I., BOLDESCU G. — Modificările funcțiilor plachetare și coagulării sîngelui la bolnavii cu cancer bronho-pulmonar, Med. Int., 1984, 4, 357.
26. DANTRY F., LEHN P. — Les oncogènes, Presse Méd., 1985, 14, 7, 397.
27. DEVINE J.W. și colab. — Carcinoma of the superior pulmonary sulcus treated with surgery and/or radiation therapy, Cancer, 1986, 57, 5, 941.

Scanned with OKEN Scanner

28. * * * — Early lung cancer detection, Summary and conclusions, Amer. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 4, 565.
29. FERGUSON M.K. şi colab. — Diagnosis and management of synchronous lung cancers, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985, 89, 3, 378.
30. FOSSEL E.T., CARR J.M., McDONAGH J. — Detection of malignant tumors. Watersuppressed proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of plasma, New Engl. Med. j., 1986, 315.
31. FREINTRENIE X., TONNEL F., BRIANÇON S. — Facteurs prognostiques du cancer bronchique; analyse de 9 paramètres biologiques, Med. Hyg., 1986, 44, 3 457.
32. FROST J.K. şi colab. — Early lung cancer detection; results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study, Am. Rev. Respir. Dis., 1984, oct., 130, 4, 549.
33. GAIL M.H. şi colab. — Prognostic factors in patients with resected stage I non-smal cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group, Cancer, 1984, 54, 9, 1 802.
34. GLAZER H.S. şi colab. — Pleural and chest wall invasion in bronhogenis carcinoma; CT evaluation, Radiology, 1985, 157, 1, 187.
35. GOLDSTEIN N. şi colab. — Usefulness of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage of patients undergoing fiberoptic bronchoscopy, Amer. Rev. Respir. Dis., 1985, 132, 1, 60.
36. GREEN A.R. şi colab. — Anti-oncogenes. A subset of regulatory genes involved in carcinogenesis? Lancet, 1985, 2, 8 453, 475.
37. HABER M. şi colab. — Oncogenes. A possible role for cancer genes in human malignant disease, Med. J. Austr., 1985, 142, 7, 402.
38. HAMOND M.E., SAUSE W.T. — Large cell neuro-endocrine tumors of the lung; Clinical significance and histopathologic definition, Cancer, 1985, 56, 7, 1 624.
39. HANSEN H.H., ELLIOT J.A. — Patterns of failure in small cell lung cancer; implications for therapy, în: Lung cancer (sub red. V. Duncan), Springer Verlag Heidelberg, 1984, p. 43.
40. HEELAN R.T. şi colab. — Carcinomatous involvement of the hilum and mediastinum; computed tomographic and magnetic resonance evaluation, Radiology, 1985, 156, 1, 111.
41. IASCONE C. şi colab. — Local recurrence of resectable non-oat cell carcinoma of the lung. A warning against conservative treatment for No and N1 disease, Cancer, 1986, 57, 3, 471.
42. IGLEHART J.D. şi colab. — Electron microscopy in selection of patients with small cell carcinoma of the lung for medical versus surgical therapy, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985, 90, 3, 351.
43. ITOH K. şi colab. — Differentiation of primary or metastatic lung carcinoma by phospholipid analysis; A new approach for lung carcinoma differentiation, Cancer, 1986, 57, 7, 1 350.
44. JOHSON B.E. şi colab. — Patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. Data on potential cures, chronic toxicities and late relapses after a five-to-eleven-year-follow-up, Ann. Intern. Med, 1985, 103, 3, 430.
45. JOHSON D.H. şi colab. — Extrahepatic biliary obstruction caused by small-cell lung cancer, Ann. Intern. Med., 1985, 102, 4, 487.
46. JOHNSTON WILLIAM W. — The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients, Cancer, 1985, 56, 5, 905.
47. KHALIFE K., CLAUDON M., FREINTREINE X. — Les métastases surrénaliennes des cancers bronchiques, intérêt de la tomodensitométrie, Méd. Hyg., 1984, 42, 4 088.
48. KERR I.H. — Radiological assessment, în: Lung cancer (sub red. W. Duncan) Springer Verlag Heidelberg, 1984, 30.
49. KUBIK A., POLAK J. — Lung cancer detection. Results of a randomised prospective study in Czechoslovakia, Cancer, 1986, 57 12, 2 427.
50. LAMB D. — Pathology and classification, în: Lung cancer (sub red. W. Duncan), Springer Verlang Heidelberg, 1984, 1.
51. LARRIEU A. J. şi colab. — Carcinoma of the lung in patients under 40 years of age, Amer. J. Surg., 1985, 149, 5, 602.

Scanned with OKEN Scanner

probleme de cardiologie

Scanned with OKEN Scanner

Infarctul miocardic acut „non Q"

L. GHERASIM • M. CINTEZĂ

Noțiunea de infarct miocardic acut (IMA) fără unda Q este considerată în prezent de majoritatea autorilor ca reprezentînd denumirea corectă, acordată acelei categorii din necrozele miocardice acute, cunoscută pînă de curînd sub numele de infarct netransmural sau subendocardic. Recrudescența studiilor clinice, dedicate acestui grup de bolnavi în ultimii ani, care au generat și controversa semantică, își au originea în achizițiile recente de fiziopatologie coronariană umană, obținute în timpul intervențiilor agresive diagnostice și terapeutice moderne, ca tromboliza coronariană, angioplastia coronariană transluminală, fibroangioscopia coronariană etc. Datele funcționale, obținute prin aceste studii menționează tot mai mult diferența dintre diversele categorii de bolnavi coronarieni acuți.

Pînă nu demult, infarctul miocardic netransmural definit ca atare pe criterii electrocardiografice (deci, de fapt, infarctul denumit în prezent „non Q") era considerat ca avînd o evoluție mai benignă decît cel transmural, atît în faza acută, cît și în urmărirea de durată. În ultimii 5 ani, deși numeroase studii regăsesc o evoluție favorabilă a acestei categorii de bolnavi în spital, prognosticul de durată nu mai este considerat foarte bun, deoarece recidiva accidentelor coronariene majore, foarte frecventă după infarctele netransmurale, duce la o mortalitate pe termen lung similară celei a infarctelor transmurale sau chiar mai ridicată (1, 8, 17, 19, 26, 32). Aceasta implică, în mod firesc, necesitatea unei atitudini mai agresive în urmărirea și tratamentul bolnavilor cu infarct netransmural, în speranța conservării aspectului mai benign inițial. Problemele principale de rezolvat constau, așadar, în identificarea modalităților prin care boala coronariană progresează în aceste cazuri și a posibilităților terapeutice de oprire a acestei evoluții nedorite. Avînd în vedere că infarctele miocardice acute „non Q" reprezintă cam 25—40% din numărul total al infarctelor acute (18, 19, 20), rezolvarea problemelor amintite ar avea repercusiuni asupra unei largi categorii de bolnavi coronarieni.

Terminologie

Unda Q patologică este definită ca avînd o durată de minimum 0,04 secunde și o amplitudine de obicei de peste 25% în înălțimea undei R care o succede, dacă acea undă Q este cronică, stabilă. Dacă ea apare în mod acut,

Scanned with OKEN Scanner

în condiții sugerînd necroză miocardică, ea trebuie considerată drept patologică, indiferent de dimensiuni. Cercetările clasice de electrocardiografie au constatat că unda Q, era asociată aproape întotdeauna infarctului miocardic transmural, definit pe criterii anatomopatologice ca întinzîndu-se de la endocard la epicard. Ulterior, studii experimentale de electrofiziologie (Prinzmetal) au demonstrat că este suficient ca necroza să se extindă la mai mult de cele două treimi subendocardice ale peretelui ventricular, treimea subepicardică fiind zona cea mai importantă în geneza aspectului de undă Q înregistrat pe electrocardiograma de suprafață. Arhitectura vaselor coronariene intramurale face practic imposibilă apariția unui infarct intramural situat exclusiv în zona subepicardică. De aceea în mod clasic se consideră că infarctul cu undă Q este de cele mai multe ori un infarct strict transmural în sens anatomopatologic, sau în cazuri mai rare, el nu cuprinde tot peretele, dar depășește oricum în întindere cele 2/3 subendocardice.

Numeroase studii mai recente au constatat că unda Q dezvoltată în cursul episodului acut nu constituie totuși un martor fidel al întinderii transmurale a necrozei (11, 26, 28, 40, 49). Excepțiile sînt în ambele sensuri: există infarcte acute, care cuprind mai puțin de 2/3 subendocardice din întreaga grosime a peretelui ventricular, dar la care se dezvoltă unda Q patologică și există infarcte ale întregului perete, de la endocard la epicard, la care nu apare unda Q și adesea, nu există nici măcar amputare de R (1). Astfel, sensibilitatea undei Q în identificarea IMA transmural ar fi de numai circa 60% (16, 22, 26). Specificitatea este de asemenea scăzută, avînd în vedere numeroasele observații, mai vechi sau recente, care atestă că unda Q dezvoltată acut sau chiar cronică nu constituie un martor fidel al lipsei de viabilitate celulară. Nu este vorba despre binecunoscutele unde Q din alte afecțiuni bine definite în afara infarctului de miocard, ca blocurile de ramură stîngă, unele boli pulmonare, sindromul WPW etc. (1, 22). Acestea fiind excluse, observațiile se referă la undele Q dezvoltate acut la bolnavi cu angină Prinzmetal sau la bolnavi cu așa-numitul miocard „paralizat", „șocat". *(stunned myocardium")*, a care o ischemie acută prelungită, dar tranzitorie, poate duce în mod acut la o lipsă totală de activitate mecanică, reversibilă însă după ore sau zile *(„mechanical stunning"* — paralizie mecanică) (3, 16, 22). La aceasta se poate asocia și apariția unei unde Q acute, deci o „paralizie electrică" *(„electrical stunning")*, de asemenea reversibilă, în care unda Q poate să persiste un timp limitat chiar și după reluarea activității mecanice *(„reves*-disociere electromecanică"!), dar să dispară și ea în cele din urmă. În toate aceste cazuri necroza miocardică nu a putut fi confirmată enzimatic, scintigrafic, sau prin alte mijloace (3, 6, 16). Observații asemănătoare au fost făcute chiar și pentru bolnavi cu undă Q cronică de origine coronariană, însoțită uneori și de achinezie angiografică, la care reperfuzia coronariană chirurgicală *(by-pass)* a dus atît la normalizarea ECG, cît și la reluarea activității mecanice (3,22).

Aceste observații nu constituie decît excepții, dar ele confirmă ideea că unda Q este doar un *marker* de pe electrocardiograma de suprafață și ea nu poate defini cu suficientă fidelitate intimitatea procesului miocardic subiacent, atît anatomic (întinderea necrozei în profunzimea peretelui) cît și fiziopatologic (lipsa de viabilitate celulară). Cu toate acestea, electrocardiograma

Scanned with OKEN Scanner

constituie o explorare cvasiuniversală a bolnavilor coronarieni și, de aceea, valoarea markerilor ECG poate să fie importantă la nivel de grup. În consecință, opinia acceptată astăzi poate fi rezumată astfel: este greșit a defini infarctul miocardic ca transmural sau netransmural numai pe baza criteriilor electrocardiografice, dar este util, din punct de vedere practic, a individualiza, pe aceleași criterii două grupuri distincte de bolnavi cu infarct miocardic acut: cu sau fără undă Q patologică. Există, în mare, un paralelism între IMA cu undă Q și IMA transmural, dar și numeroase excepții. Observația este identică și pentru IMA non Q în raport cu cel netransmural anatomopatologic.

În consecință, definirea infarctului miocardic fără undă Q trebuie să includă durere sugestivă + modificări ECG ischemolezionale de fază terminală persistente, fără dezvoltarea undei Q + creștere caracteristică de enzime (în special creatinfosfochinaza. MB—CK—MB).

După unii autori, absența creșterii enzimatice, cu păstrarea numai a celorlalte două criterii, ar trebui să conducă la încadrarea bolnavilor în grupul anginei instabile (11). Așadar, criteriul enzimatic devine obligatoriu pentru afirmarea infarctului non Q.

Definiția de mai sus lasă neelucidată interpretarea, care trebuie dată eventualei apariții a amputării undei R (reducerea cu cel puțin 20% a amplitudinii undei R inițiale), care este, de fapt, un echivalent de Q (1,56). Acești bolnavi trebuie încadrați în grupa infarctelor non Q, dar evident existența amputării undei R are totuși o semnificație în plus față de cazurile în care infarctul non Q are exclusiv modificări de fază terminală. De asemenea, o mențiune aparte trebuie făcută asupra bolnavilor care au inițial undă Q, dar aceasta dispare după cîteva săptămîni, în cursul cicatrizării. În lipsa unui document ECG, acești bolnavi sînt mai tîrziu încadrați drept purtătorii unui infarct fără undă Q.

În concluzie, putem deosebi mai multe categorii de bolnavi cu infarct miocardic, în funcție de criteriul electrocardiografic:

a) cu unda Q patologică persistentă

b) cu echivalent de undă Q (amputare de R)

c) cu dispariția, în timp, a undei Q

d) infarctul „non Q" propriu-zis, cu prezența exclusivă de modificări ST—T ischemolezionale persistente

e) cu IMA fără nici o modificare decelabilă pe electrocardiograma obișnuită

f) cu ECG neinterpretabilă (prezența de BRS major, de bloc AV complet etc.).

Lipsa de amănunte din numeroase studii privind încadrarea unora din aceste categorii (în special b și c) la grupurile Q sau non Q de infarct poate explica discordanțele, uneori importante, dintre autori privind evoluția și prognosticul acestor bolnavi.

Noi considerăm că, în lipsa altor specificații, trebuie considerate drept infarcte cu undă Q acele necroze miocardice la care unda Q patologică apare și persistă cel puțin în faza acută (categoriile a și c) și drept infarcte miocardice „non Q" toate celelalte categorii discutate.

Scanned with OKEN Scanner

Bazele morfologice și fiziopatologice

Din punct de vedere morfopatologic, infarctele miocardice „non Q" sînt, de cele mai multe ori, netransmurale, zona afectată în acest caz fiind practic întotdeauna cea a peretelui subendocardic. Păstrînd în minte excepțiile și discordanțele ECG-histopatologice amintite mai înainte, vom discuta mai departe achizițiile recente privind fiziopatologia necrozei miocardice acute, cu referire directă la condițiile care permit ca, în unele cazuri, nu tot peretele ventricular să fie ireversibil lezat.

A. Tipuri de necroză miocardică în infarctul netransmural

Histopatologic, infarctul miocardic netransmural (IMNT) poate cuprinde toate cele trei tipuri de necroză miocardică descrise pînă în prezent, distribuite variabil în funcție de mecanismul fiziopatologic dominant, care a condus la necroză.

a) *Necroza de coagulare* constituie tipul principal de miocardonecroză, care apare cînd are loc o întrerupere bruscă, totală și prelungită a fluxului coronarian. Experimental, atunci cînd fluxul colateral și cel de reperfuzie sînt riguros controlate și anulate, semnele incipiente ale necrozei de coagulare apar la microscopia electronică la circa 15 minute (umflare mitocondrială), iar după 30 de minute, cînd apar și unele semne în microscopia optică leziunea este probabil ireversibilă (15). Necroza de coagulare constituie componenta principală în infarctul miocardic transmural (IMT), dar în cel netransmural ea ocupă o suprafață mai redusă, căci dominanta fiziopatologică nu este aici obstrucția completă ireversibilă, ci obstrucția incompletă sau cea cu reperfuzie

b) *Necroza cu benzi de contracție* constituie aspectul histopatologic tipic întîlnit în obstrucția completă coronariană, urmată de reperfuzie, instalată după ce leziunea miocitelor a devenit ireversibilă (7,13,15). Calciul ionic din plasma de reperfuzie pătrunde intracelular, prin sarcolema lezată, iar aspectul microscopic, care se dezvoltă exploziv, constă din benzi transversale întunecate, produse de depozitele masive de calciu mitocondrial. Necroza cu benzi de contracție apare tipic după un spasm coronarian prelungit, după unele manevre de chirurgie cardiacă și constituie un fenomen constant, deși de obicei de mică întindere, la periferia necrozei de coagulare din infarctul transmural. În IMNT, unde reperfuzia constituie un fenomen frecvent, necroza cu benzi de contracție este prezentă pe o suprafață întinsă. Uneori acest aspect histopatologic este completat de fenomenul lipsei de reperfuzie (*„no-reflow phenomenon"*) cînd lezarea ireversibilă a celulelor endoteliului capilar nu mai permite fluxului, restabilit în arteriole, să aibă acces la miocardul necrozat. Aspectul microscopic este de edem endotelial capilar, edem intermiofibrilar, microtromboze locale care comprimă și întrerup microvascularizația perinecrotică (15).

c) *Miocitoliza* constituie tipul de necroză cel mai frecvent întîlnit în infarctele netransmurale (ocazional, există focare de miocitoliză și la periferia necrozei de coagulare din IMT). Este tipul de leziune ireversibilă, care apare cînd are loc o reducere drastică și prelungită a fluxului coronarian, dar

Scanned with OKEN Scanner

fără oprirea sa completă, astfel încît o parte din celule își pot conserva viabilitatea (7). Același aspect apare și în infarctul experimental indus prin perfuzie de catecolamine, astfel încît unii autori presupun că în IMNT, miocitoliza este provocată datorită hipersimpaticotoniei de reacție, care acționează asupra unui miocard la limita viabilității (13). O parte din celule sînt distruse și înlocuite ulterior prin insule de fibroză. De remarcat că, la o scară mult redusă, același fenomen histologic se regăsește și în angina pectorală instabilă. În consecință, în IMNT apar, în proporție variabilă, necroza miocardică de coagulare, necroză cu benzi de contracție și/ sau insule de miocitoliză, după predominența mecanismului fiziopatologic, care conduce la necroză, spre deosebire de infarctul transmural în care modificarea histologică dominantă este necroza de coagulare.

B. Particularitățile circulației coronariene în zona subendocardică

Așa cum este cunoscut, debitul coronarian se supune legilor curgerii fluidelor prin tuburi cilindrice, studiată pe larg de Poiseuille. Legea care îi poartă numele stabilește relația

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

unde

Q = debitul fluidului
ΔP = presiunea de perfuzie
R = rezistența opusă de tub

În cazul sistemului coronarian, ΔP este de obicei constantă pentru o perioadă definită de timp, astfel încît debitul este dependent de rezistența coronariană (Rc)

$$Rc = Rb + Ra + Re$$

în care

Rb = rezistența bazală vîscoasă
Ra = rezistența coronariană autoreglatoare
Re = rezistența coronariană extrinsecă (de compresiune)

Rb constituie de asemenea o constantă, astfel încît particularitățile circulației coronarien e sînt conferite de Re și Ra (14).

Rezistența extrinsecă se opune irigării miocardice în sistolă, fiind dată în principal de compresia exercitată de contracția miocardică asupra vaselor intramurale, pe care le comprimă contra presiunii intraventriculare. Re, constituie 25—30% din rezistența coronariană totală și se manifestă cu maximum de amplitudine în stratul subendocardic, fiind din ce în ce mai redusă spre epicard. În condiții normale, peretele ventricular este totuși uniform irigat, aceasta datorîndu-se rezistenței autoreglatoare [Ra, care, în mod compensator, scade de la epicard spre endocard (gradient invers față de Re) astfel încît Rc să rămînă constantă transmural].

De aici, rezultă că în condiții normale, zona subendocardică are în permanență o rezervă autoreglatoare mult mai redusă decît cea subepicardică.

Scanned with OKEN Scanner

Atunci cînd presiunea de perfuzie coronariană (ΔP_c) scade net, ca urmare a unei stenoze severe sau a unui spasm prelungit, pe coronara subepicardică, din formula $Q_c = \frac{\Delta Pc}{Rc}$ rezultă că debitul coronarian (Qc) poate fi menținut constant doar prin scăderea corespunzătoare a rezistenței coronariene totale (Rc). Această scădere se poate face, însă, doar pe seama componentei autoreglatorii (Ra) care, așa cum am arătat, este mult redusă în zona subendocardică. Astfel, în caz de scădere marcată a ΔPc (dar nu de dispariție completă), zona subendocardică este prima afectată, rezerva autoreglatoare fiind depășită. La aceasta se adaugă și un fenomen de furt al fluxului către stratul subepicardic, care este capabil să-și reducă în continuare rezistența sa autoreglatoare.

Așadar, la reducerea severă, dar nu totală a fluxului printr-un trunchi coronar subepicardic, autoreglarea subendocardică este depășită și perfuzia în acest strat devine strict proporțională cu ΔP. Zona subepicardică, cu rezervă autoreglatoare încă activă, își conservă perfuzia, accentuînd chiar, prin fenomen de furt, ischemia subendocardică.

Dacă ΔP scade în continuare, zona de necroză se întinde, progresiv, spre epicard, devenind transmurală la oprirea completă a fluxului. Unii autori consideră chiar că zona de miocard salvgardabilă s-ar găsi situată totdeauna spre epicard și nu spre zona laterală a necrozei (13).

În concluzie, zona subendocardică este cea mai sensibilă la reducerea severă a presiunii de perfuzie coronariană, avînd în mod normal o rezervă autoreglatoare mult mai limitată. Infarctul netransmural apare în zona subendocardică atunci cînd circulația colaterală sau eventuala reperfuzie prin coronara principală survin de-abia după instalarea ireversibilității lezionale. Necroza poate fi de tip miocitoliză (la reducere moderată de flux), cu benzi de contracție (cînd are loc o reperfuzie tardivă), sau de coagulare (cînd reducerea de flux este cvasitotală). Infarctul transmural poate constitui, în aceste cazuri, o modalitate de progresie, de definitivare a infarctului netransmural.

C. Tromboza coronariană — mecanism principal de producere a ischemiei miocardice acute

Controversa „tromboză sau spasm?“ persistă de multă vreme în încercarea de a defini mecanismul principal de producere a infarctului acut de miocard. Rolul vasomotricității anormale a coronarelor subepicardice a fost reactualizat odată cu cercetările clinice inițiate de Maseri și colaboratorii (citați de 15,16), care au demonstrat adeseori, coronarografic, prezența spasmului coronarian nu numai în angorul Prinzmetal, dar și la debutul infarctului acut de miocard.

Totuși, spasmul coronarian este probabil un fenomen auxiliar, fără pondere statistică pentru geneza majorității necrozelor miocardice acute. Această afirmație a fost posibilă numai după efectuarea a nenumărate coronarografii, urmate de tromboliză sau de alte manevre de recanalizare în infarctul acut la om. Studii succesive au arătat fără echivoc că în majoritatea covîrșitoare a cazurilor ischemia acută din infarctul de miocard este generată de obstrucția mecanică a coronarei subepicardice, cel mai adesea prin tromb intracoronarian (1,7,11,15,16,17,20,25,26,47).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul intim, care contribuie la generarea trombozei acute, rămîne încă o controversă (1,7,11,15). Ipoteza cu cea mai solidă acoperire experimentală și de morfopatologie umană este în prezent cea a apariției spontane a unei fisuri într-o placă de aterom (care realiza inițial o stenoză coronariană severă sau chiar numai moderată.) Alternativa ar fi constituită din ruptura capilarelor de neoformație, urmată fie de hemoragie intramurală, fie de expunerea de colagen, cu inițierea succesivă a trombozei.

Indiferent de mecanism, fenomenul principal consecutiv constă într-o agregare trombocitară primară pe zona lezată. Trombul alb plachetar este însă instabil și nu poate genera un tromb stabil, definitiv, decît prin inițierea altor trei fenomene, fiecare probabil indispensabil definitivării trombozei: agregarea plachetară secundară (recrutarea de noi trombocite, atașate trombului primar), declanșarea sistemului de coagulare plasmatică (tromb roșu) și promovarea unei vasoconstricții locale, care să împiedice mobilizarea trombului nestabilizat înainte de definitivarea structurii sale (fig. 1).

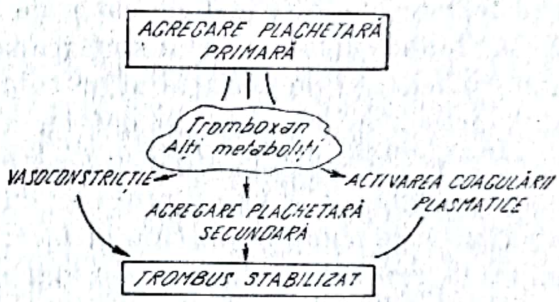


Fig. 1 — Etapele de bază ale trombozei arteriale coronariene.

Agregarea trombocitară primară induce cele trei fenomene secundare prin intermediul unor metaboliți, în acest sens rolul central revenind, probabil, tromboxanului A_2, o prostaglandină puternic vasoconstrictoare, proagregantă și procoagulantă.

Teoretic, instalarea definitivă a trombului coronarian poate fi împiedicată terapeutic acționînd energic la nivelul oricăreia din cele trei verigi, deci prin antiagregare plachetară, dar și prin anticoagulare sau prin coronarodilatație farmacologică. În practică, acțiunea cea mai eficientă pare cea de împiedicare a agregării (aspirină, dipiridamol, ticlopidină, dazoxiben) urmată de anticoagulare susținută (care reușește să prevină retrombozarea după tromboliză) și, abia la sfîrșit, de coronarodilatatoare, știut fiind că administrarea intracoronariană izolată de nitroglicerină sau de nifedipină nu reușesc decît rareori să obțină reluarea normală a fluxului coronarian (26). Acest din urmă aspect ar constitui încă un argument, care atestă rolul doar auxiliar al spasmului coronarian în geneza infarctului acut.

D. Aspectul coronarelor în infarctul miocardic acut fără undă Q

Studiile de tromboliză și de dezobstrucție mecanică în infarctul miocardic acut la om, dezvoltate după 1980, au permis acumularea unei casuistici largi de bolnavi coronarografiați în faza acută a necrozei miocardice. Din aceste observații s-au putut trage concluzii pertinente privind patogenia diverselor forme de ischemie miocardică acută.

Majoritatea studiilor arată că în infarctele cu undă Q, obstrucția coronarei aferente este completă în aproximativ 90% din cazuri, iar circulația colaterală lipsește de cele mai multe ori.

În contrast, în infarctele fără undă Q, ocluzia completă se întîlnește mult mai rar, între 30 și 60% din cazuri, după diverși autori (1,7,11,20,25, 26). În alte aproximativ 30% din cazuri există o stenoză coronariană severă (peste 90% din diametru), iar la o proporție importantă de bolnavi (pînă la o treime) stenoza coronariană este și mai redusă (11,25). Circulația colaterală este prezentă la 1/3 pînă la jumătate din numărul total al bolnavilor, dar, dacă există obstrucție totală a coronarei principale, colateralele sînt prezente în peste 85% din cazuri (11). Boala coronariană multivasculară nu a fost atît de frecventă, pe cît se presupunea mai demult, între 30 și 60%, după diverși autori.

Unul din cele mai extinse studii coronarografice asupra infarctului non Q a fost recent publicat de către de Wood și colab. și analizează un număr de 341 bolnavi (11). Aceștia sînt grupați de către autori după momentul coronarografiei față de debutul infarctului, între 1 și 7 zile față de momentul cu simptome maxime. Analiza datelor a arătat că ocluzia totală devine din ce în ce mai frecventă la sfîrșitul acestui interval (de la 26 la 42% din cazuri). Autorii sugerează că este probabil ca unele infarcte fără undă Q să prezinte o extensie progresivă în timpul fazei acute, concepție compatibilă cu instabilitatea generală a patului coronarian, presupusă a fi caracteristică acestui tip de infarct.

E. Mecanismele producerii infarctelor miocardice fără undă Q

Studiile experimentale, corelate cu observațiile histopatologice, coronarografice, electrofiziologice și de altă natură, efectuate la om, duc în prezent la concluzia că există un mecanism principal de producere a majorității infarctelor miocardice fără undă Q și situații particulare, în care și alte mecanisme pot contribui la instalarea acestui tip de necroză.

Cea mai mare parte a infarctelor miocardice fără undă Q, circa trei sferturi din total, după majoritatea autorilor, recunosc drept mecanism declanșator al instalării, fisurarea unei plăci stenozante ateromatoase, urmată de formarea locală a unui tromb proaspăt. La jumătate din bolnavii acestui grup, trombul realizează o obstrucție completă, la cealaltă jumătate, doar o stenozare severă a lumenului coronarian. Aceste fenomene nu sînt însă urmate de necroză transmurală, deoarece există mai multe mecanisme care contribuie la menținerea unui flux minim sanguin miocardic restant;

— reperfuzie retrogradă a miocardului, prin colaterale;

— reperfuzie anterogradă a miocardului, prin tromboliză spontană și parțială a trombului;

— menținerea permanentă a unui flux redus miocardic, datorită obstrucției incomplete, realizate de trombul proaspăt; acest flux este capabil de a menține viabilitatea doar a unui număr redus de celule miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru primele două variante, modificarea histologică de bază este necroza cu benzi de contracție (caracteristică reperfuziei), iar pentru a treia, insulele de miocitoliză. Necroza de coagulare poate apărea parcelară, în oricare din variante.

Miocardul subepicardic rămîne mai puțin sau deloc afectat, deoarece rezerva autoreglatoare a acestei zone este mai mare, neexistînd forțe compresive, care să crească rezistența extrinsecă, în dauna celei autoreglatoare, ca în stratul subendocardic. Dacă însă scăderea perfuziei locale se agravează, unda de necroză se întinde, progresiv spre epicard, infarctul definitivîndu-se sub formă transmurală.

Factorii principali care concură, așadar, la profunzimea întinderii necrozei în grosimea peretelui ventricular sînt (1,16):

— severitatea obstrucției pe coronara principală
— prezența eventuală a spasmului supraadăugat
— întinderea teritoriului de distribuție a coronarei lezate
— eficiența circulației colaterale
— necesitățile de oxigen ale miocardului perfuzat.

În IM fără undă Q, spasmul supraadăugat constituie, probabil, o raritate; necesitățile în oxigen ale miocardului afectat $(MVO)_2$ constituie, de asemenea, un factor auxiliar, de regulă acestea fiind constante și în limite normale, dacă bolnavul este spitalizat și menținut în repaus. Ele pot crește în caz de tahiaritmie, generată de hipoxia rețelei Purkinje, situată în zona subendocardică afectată, sau de o tahicardizare excesivă prin hipercatecolaminemie sau prin insuficiență de pompă. Toate aceste cauze de creștere a MVO_2 trebuie combătute terapeutic.

Infarctele, netransmurale, care nu cunosc drept fenomen inițial o tromboză grefată pe o fisură de stenoză coronariană ateromatoasă constituie, probabil, o raritate. Ele pot avea una din cauzele cunoscute pentru infarctele neaterosclerotice, cauză care conduce la o reducere severă, dar nu totală, a fluxului coronarian. Aceste cauze pot fi (15):

I. *Cauze de obstrucție coronariană neaterosclerotică:*

1. Boală obstructivă progresivă neaterosclerotică.

a) Arterită coronariană (lues, periarterită nodoasă, granulomatoză Wegener etc.);

b) Proliferare coronariană intimală (amiloidoză, hiperplazie prin administrare de contraceptive etc.);

c) Compresie extrinsecă (tumori, anevrism de sinus Valsalva etc.).

2. Embolii în arterele coronare.

3. Agresiuni mecanice (contuzii, disecție de aortă etc.).

4. Anomalii coronariene congenitale (origine anormală, fistule și anevrisme coronariene, punți musculare).

5. Tromboză coronariană „in situ" *(policitemia vera*, purpură trombocitopenică idiopatică etc.).

II. *Cauze de ischemie miocardică prin disproporție ofertă-cerere de O_2:*

1. Modificări cardiace și hemodinamice generale (stenoză aortică, cardiomiopatii hipertrofice, cord hipertensiv etc.).

2. Hipoxie generală (de origine pulmonară, intoxicație cu CO etc.).

3. Creșterea metabolismului miocardic (hipertiroidie, feocromocitom).

Toate aceste cauze constituie o raritate, regula fiind, pentru ambele tipuri de infarcte (Q și non Q) existența unui tromb proaspăt, pe o veche placă de aterom, fisurată.

F. „Sindromul de stenoză ateromatoasă coronariană fisurată"

În afară de infarctul de miocard (Q sau non Q) există cel puțin două alte condiții clinice de ischemie miocardică acută în care se întîlnesc trombi proaspeți, grefați pe o placă de aterom preexistentă: angina instabilă și moartea subită de origine coronariană (7, 10,20,33,39).

În angina instabilă, studii recente, inclusiv prin fibroangioscopie intraoperatorie (45), au arătat că există trombi proaspeți, incomplet obstruanți, în circa trei sferturi din cazuri (39). În zona irigată de coronara afectată au fost regăsite sistematic agregări plachetare intracapilare diseminate, ca și cînd trombul proaspăt nu ar fi putut căpăta la timp structura de tromb secundar și s-ar fi dezintegrat, în parte, provocînd microembolii (10,39).

La bolnavii cu moarte subită coronariană, de asemenea, trombii proaspeți și microinfarctizările plachetare distale sînt frecvent dovedite (20).

Se poate presupune, așadar, că fisura unei stenoze coronariene ateromatoase, pînă atunci stabile și formarea trombusului plachetar primar la locul leziunii pot conduce la patru situații clinice diferite, după cum sînt sau nu prezente alte fenomene modulatoare:

— dacă obstrucția este completă și pe un ram coronarian mare, provocînd disociere electromecanică acută sau dacă obstrucția provoacă, prin hipoxie, o aritmie ventriculară fatală, bolnavii se pot încadra în „moartea subită coronariană";

— dacă obstrucția este completă și destul de severă, apare infarctul miocardic acut transmural;

— dacă reducerea fluxului nu este totală sau dacă la puține minute după aceasta apare reperfuzia locală anterogradă sau retrogradă, infarctul miocardic se va dezvolta netransmural, în zona subendocardică;

— dacă trombul primar este incomplet, dar generează totuși obstrucție importantă, apare angina pectorală instabilă.

În funcție de intervențiile terapeutice sau de tromboliza spontană a trombului primar, angina instabilă poate reveni la forma stabilă prealabilă, dar, în majoritatea cazurilor, în zona miocardică irigată de coronara bolnavă apar microagregări plachetare intracapilare sau chiar insule de necroză miocardică.

În concluzie „sindromul de stenoză ateromatoasă coronariană fisurată" grupează un spectru continuu de afecțiuni (angină pectorală instabilă, IMNT, IMT, moartea subită coronariană), avînd în comun formarea unui tromb proaspăt în urma fisurării unei plăci de aterom și deosebindu-se între ele prin mărimea și stabilitatea acestui tromb, viteza lui de instalare, particularitățile circulației colaterale și alți factori discutați mai înainte, care pot fi influențați terapeutic. Trecerile diferitelor entități ale acestui sindrom de la una la alta sînt frecvente, în special de la formele ușoare spre cele grave (de exemplu de la angina instabilă la infarct sau de la IMNT la infarctul miocardic

Scanned with OKEN Scanner

complet (fig. 2). În consecință, se impune necesitatea unui tratament agresiv în formele incomplete (angină instabilă, IMNT), mijloacele terapeutice fiind în general asemănătoare (tromboliză, antiagregare plachetară, anticoagulare, coronarodilatație), fapt datorat similitudinilor fiziopatologice din cadrul sindromului.

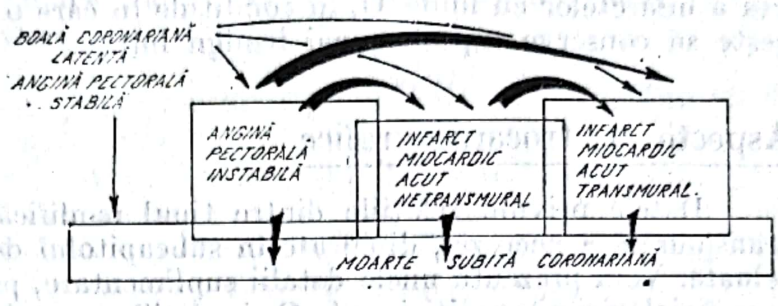


Fig. 2 — Sindromul de stenoză ateromatoasă coronariană fisurată. Sînt reprezentate (în chenare) principalele entități și interrelații posibile între acestea.

Tablou clinic

Aspectul clinic al infarctelor non Q nu are elemente calitative aparte față de tabloul clinic general al infarctului acut de miocard; există, însă, unele elemente cantitative diferite între infarctele Q și non Q.

Fenomenele premergătoare infarctului nu diferă în general între cele două tipuri. Angina pectorală preinfarct este prezentă cam în 2/3 din cazuri, atît la infarctele Q, cît și non Q (29,36), în timp ce infarctele în antecedente ar fi mai frecvente pentru ultima categorie (36).

Aspectul clinic în primele zile ale fazei acute este considerat de majoritatea autorilor ca mai benign pentru infarctele non Q, fapt concordant cu mărimea mai redusă a necrozei, estimată prin diverse metode (11,17,36,37). Calcularea masei miocardice necrozate cu ajutorul curbei creatin-fosfokinazei a arătat valori duble pentru infarctele Q (36), rezultat regăsit întocmai și dacă se iau în considerare alte enzime de citoliză, cum ar fi TGO (37).

Ca o consecință, insuficiența de pompă, estimată clinic (29,36,37) sau prin explorare hemodinamică neinvazivă (17,35,55) este mai puțin severă în infarctele fără undă Q (ocazional, unele studii (19) regăsesc totuși o incidență similară a insuficienței de pompă estimată pe criterii clinice).

Aritmiile cu risc vital (tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară) și tulburările severe de conducere atrioventriculare sînt mult mai frecvente în infarctele cu undă Q (19,29). Această constatare clinică infirmă un punct de vedere teoretic mai vechi, care susținea că instabilitatea electrică ar putea fi mai pronunțată în infarctele non Q, în care ar exista o zonă la risc, aritmogenă, mult mai întinsă decît cea de la periferia infarctelor cu undă Q.

Pe măsură ce ne îndepărtăm de episodul acut, aspectul mai benign al infarctelor non Q se estompează, instabilitatea patului lor coronarian fiind evident mai accentuată decît a infarctelor cu undă Q. Extensia infarctului în cursul primei spitalizări este mai frecventă cu circa 25% (1,32) iar angina pectorală precoce după infarct este de asemenea mult mai frecventă, între 40 și 60% pentru infarctele non Q, față de 20—35% pentru cele cu undă Q (17,25,29, 36,37). După externare, frecvența recidivei de infarct este aproape triplă la infarctele non Q, între 15 și 40% în primii 2 ani (9,19,25,36) față de 6,5—12% pentru infarctele cu undă Q. În majoritatea cazurilor (19,30) noul

Scanned with OKEN Scanner

infarct apare pe același teritoriu la infarctele non Q (reinfarctare), în timp ce infarctele cu undă Q recidivează adesecri în alt teritoriu coronarian. Avînd în vedere severitatea deosebită a reinfarctărilor, care au o mortalitate imediată de circa 40% (30) și frecvența sporită a complicațiilor majore la supraviețuitori, rezultă că, în general, gravitatea infarctelor non Q o egalează pe cea a infarctelor cu undă Q, în condițiile în care o terapie agresivă nu reușește să conserve aspectul mai benign inițial.

Aspecte electrocardiografice

Datele privind relațiile dintre tipul modificărilor ECG și întinderea transmurală a necrozei, discutate în subcapitolul de terminologie, nu vor fi reluate. Vom prezenta unele detalii suplimentare, privind determinanți anatomofiziologici ai apariției unde Q și relațiile acesteia cu viabilitatea tisulară.

Explicația existenței undei Q în unele infarcte netransmurale este simplă și se referă la faptul că zona subepicardică ischemică, dar viabilă, (care face ca infarctul să nu fie transmural) se depolarizează tardiv, astfel încît ea nu poate contribui la apariția unui vector pozitiv inițial în derivațiile ECG supraiacente (34). Astfel, în aceste derivații debutul complexului ventricular se va face printr-o undă Q. Explicația depolarizării tardive a acestui strat poate fi dată fie de întîrzierea undei de depolarizare la trecerea prin țesutul necrozat subendocardic subiacent, în drumul său de la rețeaua Purkinje spre epicard, fie prin proveniența acestei unde din țesăturile sănătoase subepicardice din jur, care se vor depolariza ele mai întîi și apoi vor genera unda tangențială de depolarizare a țesutului subepicardic bolnav. Același colectiv, citat mai sus (34), a stabilit, pe baza unui protocol experimental riguros, că determinanții cei mai importanți ai existenței undei Q sînt independenți de prinderea strict transmurală de către zona necrotică a peretelui ventricular. Pentru acești autori, indicatorii cu ponderea cea mai însemnată privind dezvoltarea unei unde Q sînt:

— mărimea globală a necrozei
— proporția miocardului subendocardic necrozat
— adîncimea medie a necrozei
— durata ocluziei

Astfel, unda Q este caracteristică infarctelor întinse și cu adîncime mare a existenței necrozei, dar nu neapărat necrozei transmurale.

Un alt aspect interesant este al legăturilor dintre tipul modificărilor de fază terminală a ECG și fenomenele fiziopatologice care le generează. Mac Donald și colab. (31) provocînd ocluzii scurte și repetate cu ajutorul balonașului sondei de dezobstrucție la 25 de bolnavi cu angină, beneficiari ai unei coronaroplastii transluminale, au constatat că unii bolnavi dezvoltau în timpul manevrei, supradenivelare ST, iar alții, doar subdenivelare patologică, ambele tipuri de modificări repetîndu-se automat la reluarea experimentelor, ceea ce dovedește o fiziopatologie constantă. Sclarovsky ș.a. au demonstrat — de asemenea — la om — că subdenivelarea ST nu precede niciodată o supradenivelare (44). Bolnavii cu supradenivelare ST aveau, în general, ocluzie completă a coronarei principale prin tromboză sau spasm prelungit, în timp ce grupul alternativ, cu subdenivelare ST, prezentau fie o obstrucție incompletă, fie o circulație colaterală semnificativă (44). În consecință, limi-

Scanned with OKEN Scanner

tarea netransmurală a necrozei s-ar datora, în unele cazuri, existenței unei circulații colaterale eficiente. O altă explicație, ar putea fi apariția, pe fondul unei obstrucții complete, organice sau funcționale, a unei repermeabilizări, fie prin cuparea spasmului supraadăugat, fie prin tromboliza spontană (17). Dacă oricare din fenomene apar în interval util de timp (sub 4 ore) necroza poate să nu se definitiveze.

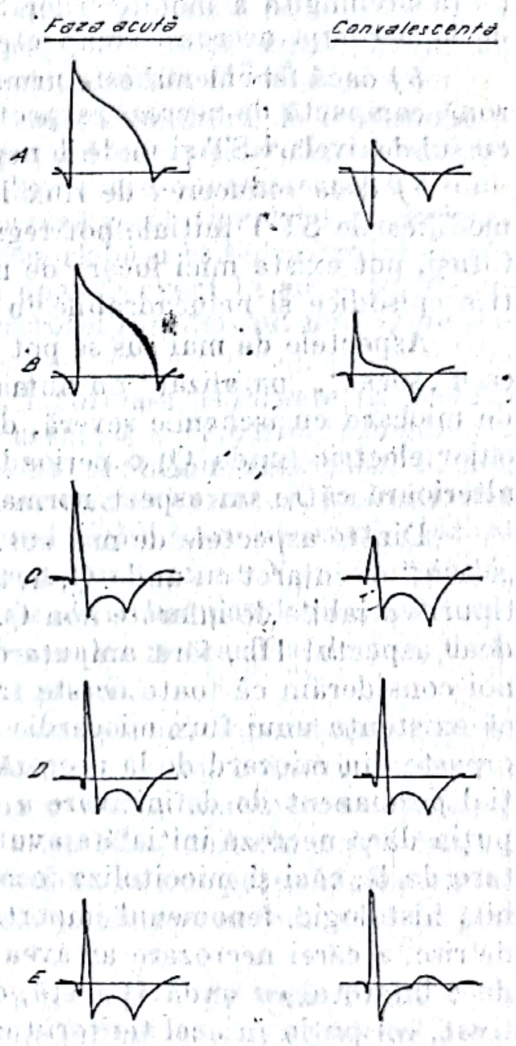


Fig. 3 — Aspecte electrocardiografice în infarctul miocardic acut (IMA) cu sau fără undă Q și în angina instabilă.

A. IMA cu leziune electrică subepicardică și apariție de undă Q patologică. *B.* IMA cu leziune electrică subepicardică și amputare de undă R, fără dezvoltare de undă Q. *C.* IMA cu leziune electrică subendocardică și amputare de undă R. *D.* IMA cu leziune electrică subendocardică stabilă, fără modificări de complex QRS *E.* Remanieri de fază terminală obișnuite în angina instabilă care nu evoluează spre IMA.

Observațiile clinice experimentale de mai sus permit formularea unor explicații posibile ale diverselor aspecte electrocardiografice, care apar în necroza miocardică acută (fig. 3).

I. a) Obstrucția completă a unei coronare subepicardice, nesuplinită de flux colateral și neurmată de reperfuzie în timp util, duc la aspectul obișnuit de infarct transmural, cu unda Pardee, urmată de dezvoltarea undei Q;

b) Dacă în situația precedentă apare reperfuzie parțială în primele 4—6 ore de la debut (tromboliză spontană sau terapeutică sau anularea eventualei vasoconstricții asociate), are loc, foarte probabil, amputare de R, dar fără dezvoltarea undei Q, aspect electrocardiografic comun după tromboliza terapeutică. Histologic, se constată zone întinse de necroză cu benzi de contracție.

Scanned with OKEN Scanner

II. Obstrucția incompletă a unei coronare mari sau obstrucția completă, concomitent cu o circulație colaterală eficientă duce, de la început, la aspect electric cu subdenivelare ST patologică și unda T de aspect variabil, aspect care evoluează, la rîndul său, în mai multe direcții.

a) dacă fenomenul este urmat de o necroză subendocardică de coagulare, compactă, evoluția va fi cu amputare de R, fără undă Q și cu persistența prelungită a modificărilor ST-T, prin suferința cronică a miocardului de la periferia necrozei compacte (unde există insule de miocitoliză);

b) dacă fenomenul este urmat de o miocitoliză intensă, focală, deci fără zonă compactă de necroză, aspectul ECG va fi cel de infarct non Q „clasic", cu subdenivelări ST și unde T negative persistente, dar fără amputare de R;

c) dacă reducerea de flux inițial nu persistă sau nu este prea severă, modificările ST-T inițiale pot regresa, ca în angina instabilă; și în acest caz, totuși, pot exista mici focare de miocitoliză, responsabile de creșteri enzimatice episodice și neîncadrabile în criteriile clasice sugestive pentru necroză.

Aspectele de mai sus se pot complica prin apariția fenomenului de miocard „șocat", „paralizat" nu numai mecanic, dar și electric, adică acelei zone de miocard cu ischemie severă, dar reversibilă, care devine inert mecanic și chiar electric (unda Q) o perioadă variabilă de timp, cu restituție completă ulterioară către un aspect normal.

Dintre aspectele de mai sus, doar primul (Ia) se încadrează în aspectul „clasic" de infarct cu undă Q, în timp ce următoarele trei (Ib, IIa și IIb) sînt tipuri variabile de infarcte non Q. Unii autori încadrează în această categorie doar aspectul IIb, fără amputare de R. Din punct de vedere practic, însă, noi considerăm că toate aceste trei categorii de bolnavi au în comun faptul că existența unui flux miocardic rezidual (inițial sau de reperfuzie) a salvat o parte din miocard de la necroză, dar această zonă este instabilă, cu potențial permanent de definitivare a infarctului. În acest context, contează mai puțin dacă necroza inițială a avut și o zonă compactă, care să ducă la amputare de R, căci și miocitoliza focală intensă poate avea o întindere comparabilă histologic, fenomenul important fiind doar acela că există o mare zonă de risc, a cărei necrozare ar avea consecințe mult mai grave. În consecință, dacă infarctul cu undă Q arată, de obicei, un proces în mare măsură definitivat, cel puțin în acel teritoriu coronarian și miocardic, toate variantele de infarct non Q arată că în acea zonă ventriculară o parte din miocard a fost salvată pe moment de la necroză și acest fenomen trebuie prelungit în timp prin orice mijloace terapeutice.

Alte date de explorare paraclinică

Cele mai interesante date de explorare neinvazivă în boala coronariană sînt furnizate în prezent de medicina nucleară, ce poate analiza atît perfuzia miocardică, prin variate scintigrame, cît și consecințele mecanice ale deficitului de perfuzie, cu ajutorul tehnicilor de angiografie radioizotopică computerizată.

Scanned with OKEN Scanner

Scintigrama miocardică cu taliu 201, aplicată în paralel unor bolnavi cu infarcte miocardice cu și fără undă Q, loturile fiind comparabile ca tablou clinic la intrarea în studiu a arătat că infarctele non Q au defecte fixe de perfuzie, indicînd necroză, pe o întindere mult mai redusă în medie cu 50% mai puțin decît infarctele cu undă Q (55). Acest aspect este confirmat și de angiografia radionuclidică cu tecneţiu 99 m, care găsește la infarctele non Q un număr de două ori mai mic de segmente dissinergice în raport cu infarctele Q (17). De altfel, performanţa ventriculară stîngă globală a fost întotdeauna mai bună la infarctele non Q, fracţia de ejecţie a acestui ventricul fiind cu 5—10% mai mare în numeroase studii recent publicate (17,35,55).

Scintigrama miocardică cu tecneţiu, tehnică auxiliară de confirmare a existenţei necrozei miocardice acute, atunci cînd mijloacele clinice, electrocardiografice sau enzimatice sînt neconcludente, are o valoare relativ limitată în infarctul non Q. Fenomenul se datorează rezoluției slabe a scintigramelor radioizotopice, concomitent cu captarea slabă a radiotrasorului de către focarele diseminate de miocitoliză, care apar frecvent în acest tip de infarct. Sensibilitatea metodei în decelarea necrozei în infarctul non Q nu depășește, din aceste cauze, 70%.

În schimb, tehnicile scintigrafice mai laborioase, rezervate în prezent mai mult cercetării, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni, furnizează date interesante privind corelațiile ECG cu metabolismul miocardic. Astfel, Brunken și colab. (6) explorînd 20 bolnavi cu undă Q cronică, au constatat la peste jumătate din aceștia zone de miocard viabil (care consumă glucoză marcată cu F18), acolo unde perfuzia (amoniac marcat cu N_{13}) este practic absentă. Aceste tehnici, cu implicaţii actuale doar fiziopatologice, pot contribui în viitor mai pe larg la identificarea zonelor miocardice de risc, unde intervențiile terapeutice agresive devin obligatorii.

Dintre alte tehnici de vîrf, fibrocoronaroscopia intraoperatorie, metodă recent introdusă la om, a putut confirma recent că la toți bolnavii cu angină instabilă există trombi proaspeți grefați pe o placă ateromatoasă fisurată (45). Aspectul s-a regăsit foarte rar în angina stabilă. Unii din acești trombi nu au putut fi identificaţi coronarografic. Metoda, care ar putea căpăta extindere în viitor, confirmă rolul predominant al trombozei acute în etapele premergătoare infarctului de miocard.

Ecocardiografia bidimensională este considerată de unii autori ca o metodă utilă în confirmarea diagnosticului de infarct non Q (2) avînd o valoare predictivă de peste 90%, acolo unde condițiile tehnice au permis vizualizarea corectă a cavităților ventriculare.

În domeniul biochimic, De Wood și colab. (11) consideră că în infarctul non Q ar fi caracteristică apariția mai precoce a enzimelor de citoliză, față de infarctul cu undă Q, ca o consecinţă probabilă a existenţei fluxului rezidual, care permite o spălare promptă a produșilor eliberați de necroza miocardică.

În consecinţă, putem afirma că explorarea paraclinică în infarctele non Q nu oferă date specifice în raport cu infarctele cu undă Q, dar contribuie la confirmarea existenței și amplorii necrozei și la evaluarea consecinţelor sale funcționale.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul în infarctul miocardic non Q

Prognosticul în infarctul miocardic constituie o problemă complexă și controversată, cu literatură abundentă, care îi este dedicată atît în deceniile mai îndepărtate, cît și în prezent (1,8,17,19,21,22,28,32,42,46,50,56). Faptul se datorează provocării permanente constituită de afirmația mai veche: „Nu există prognostic individual în infarct". Aceasta susține, deci, imprevizibilitatea evoluției unui anumit individ după infarct, cînd evenimente nedorite pot apare adesea fără nici un semn prevestitor, mai rar, existînd și evoluții favorabile prelungite acolo unde mai multe date ar pleda pentru un prognostic rezervat. Studiile clinice încearcă să dovedească, totuși, că la nivel de grup, evoluția după infarct ar putea fi prognozată, dar abundența și variabilitatea datelor existente arată că, pînă în prezent, reușita nu este deplină.

Evenimentele cele mai obișnuite luate în considerare în aprecierea evoluției după infarct sînt: mortalitatea, recidiva de infarct, angina reziduală și insuficiența de pompă. Numeroși parametri clinici și paraclinici (variabile de intrare) sînt analizați în vederea identificării acelora care pot să prevadă apariția unuia sau mai multora din evenimentele evolutive amintite.

Mortalitatea în fază acută pentru infarctul non Q este cam jumătate din cea a infarctelor cu undă Q (1,19,22), cu variații mici ale cifrelor în funcție de selecționarea loturilor și de nivelul tehnic al unităților de îngrijire a bolnavilor spitalizați (circa 10% pentru non Q și 20% pentru Q). Mortalitatea infarctelor Q se menține dublă, față de non Q, chiar dacă se face, prin calcul, egalizarea loturilor la același nivel al curbei CK, adică la o mărime comparabilă a masei de miocard necrozate. Aceasta s-ar putea explica prin lipsa, în cazul bolnavilor non Q, a unor complicații severe, caracteristice bolnavilor cu infarct transmural (care de obicei au undă Q) cum ar fi anevrismul ventricular cu insuficiență de pompă și potențialul aritmogen succesive, tromboza intraventriculară, ruptura de miocard și altele.

Mortalitatea pe termen mediu și lung (de la 1 an în sus) devine însă identică pentru cele două tipuri de infarct, deoarece infarctele non Q fac mult mai frecvent reinfarctare, care este deseori fatală (1,8,17,19,21,32). Supraviețuirea la 1 an variază, după autori, între 80 și 90% pentru fiecare din cele două categorii, pentru ca, la 5 ani, unii autori să regăsească o supraviețuire de numai 60% la infarctele non Q, față de 70% la cele cu undă Q în timpul internării inițiale (19).

Extensia infarctului în timpul spitalizării este mai frecventă la infarctele non Q (8% față de 6%) (32), iar recidivele de infarct și în special reinfarctările sînt triple ca frecvență în următoarele 12—30 luni la aceiași bolnavi (20—40%) pentru non Q față de 6—12% pentru Q) (1,8 17).

În același context al instabilității patului coronarian, angina pectorală după infarct apare la 40—50% din bolnavii cu infarct non Q în următorii 1—2 ani, pentru bolnavii cu infarct Q proporția fiind redusă la jumătate (1,8,17).

Insuficiența de pompă este mai severă în infarctul cu undă Q și ea se păstrează ca atare pînă în momentul recidivei de infarct. După reinfarctare, infarctele non Q prezintă o rezervă contractilă miocardică extrem de scăzută.

În ceea ce privește variabilele inițiale, care pot prezice dezvoltarea, în timp, a complicațiilor amintite, ele sînt numeroase și se pot grupa în:

Scanned with OKEN Scanner

— factori dependenți de rezerva contractilă miocardică;
— factori dependenți de starea și stabilitatea patului coronarian restant:
— factori dependenți de instabilitatea electrică a inimii;
— alți factori.

Acești factori pot fi exprimați prin variabile clinice și paraclinice uzuale, prin date moderne de explorare hemodinamică neinvazivă ecografică sau angionucleară și prin date obținute la cateterism. Analize statistice sofisticate, aplicate în diverse studii, au indicat adeseori ca avînd pondere prognostică majoră variabile de intrare foarte diferite (19, 22, 32, 50, 56). Totuși majoritatea autorilor sînt de acord că indicatorii funcției de pompă sînt cel mai strîns legați de durata supraviețuirii, indicatori hemodinamici neinvazivi, cum ar fi fracția de ejecție a ventriculului stîng sau scorul de dissinergie ventriculară estimate prin angiografie radioizotopică fiind la fel de valoroase ca datele de la cateterism și, oricum, superioare oricărui alt indicator obținut pe cale neinvazivă.

Starea restului patului coronarian poate fi apreciată destul de corect și prin mijloace neinvazive (scintigrafia cu taliu, ecocardiografia bidimensională) și are o valoare prognostică apropiată de cea a performanței ventriculare, mai slabă ca aceasta privind mortalitatea, dar mai bună în ce privește reinfarctarea. Totuși, stabilitatea patului coronarian, deci potențialul evolutiv al leziunilor coronariene existente nu poate fi corect estimată nici chiar coronarografic, ceea ce limitează valoarea prognostică independentă de a primelor două grupuri de factori, dar ele nu prezic cu acuratețe nici mortalitatea generală, nici moartea subită după infarct. Contrar unor păreri inițiale, aritmiile periculoase nu sînt mai frecvente după infarctul non Q, față de infarctele care prezintă această undă.

Ca și în infarctele miocardice cu undă Q, și în cele non Q proba de efort electrocardiografică la externarea din spital constituie o explorare prognostică simplă și sintetică, avînd un grad de periculozitate redus, dacă se respectă contraindicațiile (42,46). Se pot aprecia: rezerva contractilă (după gradul de efort tolerat), afectarea restului patului coronarian (după apariția anginei și/sau a modificărilor ECG de efort în alte teritorii) și stabilitatea electrică a inimii în timpul efortului. Imposibilitatea continuării efortului mai mult de 3—6 minute și apariția anginei de efort au constituit, pentru unii autori, indicatorii prognostici cei mai valoroși de mortalitate pe termen lung (42,46).

În consecință, se poate afirma că prognosticul inițial în infarctele fără undă Q este net favorabil în raport cu infarctele ce dezvoltă această undă. În timp, datorită anginei postinfarct și, în special recidivei de infarct, foarte frecventă, prognosticul devine la fel de rezervat sau chiar mai nefavorabil. De aceea, mijloacele terapeutice cele mai active trebuie dirijate pentru a împiedica apariția acestor evenimente.

Tratament

Infarctul miocardic acut, indiferent de forma anatomică, este determinat în cea mai largă măsură de scăderea aportului de oxigen și numai într-un număr redus de cazuri de creșterea necesarului de oxigen (cord hipertrofiat, hipoxie generală etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul principal responsabil de reducerea drastică a fluxului coronarian este tromboza coronariană. Formarea trombului definitiv depinde de trei fenomene premergătoare principale (agregarea plachetară secundară, activarea coagulării plasmatice, vasoconstricţia asociată), fenomene induse de o agregare plachetară primară ce se grefează de obicei pe o placă de aterom fisurată (fig. 1). În infarctul miocardic fără unda Q, intervin în plus fenomene, care contribuie la menţinerea (sau reapariţia) unui flux miocardic minim, insuficient pentru a păstra integral viabilitatea întregului perete ventricular, dar care împiedică, totuşi, necrozarea unui strat variabil de miocard, situat de obicei subepicardic.

Din această rezumare a mecanismelor patogenice de bază rezultă şi principalele direcţii terapeutice din infarctul fără undă Q. Majoritatea bolnavilor nu se adresează medicului suficient de devreme şi de aceea în momentul începerii terapiei trombul intracoronarian este stabil histologic. În acest caz, calea terapeutică patogenică de bază constă în dezobstrucţia coronară prin tromboliză locală sau pe cale generală sau dezobstrucţia mecanică, prin sondă cu balonaş şi ghid. În ipoteza că formarea trombului stabil nu este definitivă, poate fi tentată o blocare terapeutică energică a oricăreia din cele trei verigi premergătoare (tratament antiagregant plachetar, anticoagulant şi/sau coronarodilatator). Deoarece în infarctul non Q există un flux restant minim, al cărui mecanism nu poate fi decelat cu siguranţă prin mijloacele de explorare paraclinică uzuală (reperfuzia prin tromboliză spontană sau prin dispariţia coronaro-constricţiei? dezvoltarea de colaterale?) tratamentele medicamentoase amintite au şanse mai mari de efect favorabil, decît în infarctul care dezvoltă de la început un tablou sugestiv pentru apariţia undei Q. Restabilirea eventuală a fluxului prin oricare din mijloace trebuie urmată de un tratament preventiv susţinut al retrombozării. Dacă există condiţii sugerînd dezvoltarea de necroză miocardică prin creşterea necesarului de oxigen, această creştere trebuie combătută. În final, optimizarea condiţiilor hemodinamice, tratamentul complicaţiilor şi tratamentul general sînt similare în toate formele de infarct acut, cu sau fără undă Q.

A. **Dezobstrucţia** prin tromboliză pe cale locală sau generală constituie în prezent, pentru centrele dotate corespunzător, metoda de elecţie în tratamentul infarctelor de miocard, care ajung la medic în primele 4—6 ore de la debut. O sinteză asupra rezultatelor obţinute în primii 5 ani de utilizare sistematică a acestor metode (1980—1985) este trecută în revistă în ediţia precedentă a acestor „Actualităţi în medicina internă“ (16).

Principalele medicamente folosite în prezent pentru tromboliză sînt:

— streptokinaza, folosită atît în administrare intracoronariană, cît şi intravenoasă, este relativ ieftină, dar administrată pe cale generală, produce hipocoagulabilitate sistemică, prin liza factorilor coagulării şi este adeseori prost tolerată (reacţii alergice, febră);

— urokinaza are aceleaşi proprietăţi litice ca streptockinaza, este mult mai bine tolerată, dar şi mult mai scumpă;

— activatorul tisular al plasminogenului, obţinut în prezent prin recombinare genetică din culturi bacteriene, produce tromboliză strict local, activînd numai plasminogenul legat de tromb; are o eficienţă ridicată de tromboliză, este bine tolerat şi este medicamentul actual de elecţie pentru tromboliza pe cale generală;

Scanned with OKEN Scanner

— prourokinaza, activatorul tisular al plasminogenului de tip urokinază cu lanț unic (9,53), complexul activator plasminogen anisoilat-streptokinază (23), complexul streptokinază acilată-plasmină (16), constituie alternative de medicamente trombolitice pe cale generală mai recent sintetizate (unele produse prin recombinare genetică), a căror eficiență este bună, nu dau hipocoagulabilitate sistemică importantă și nu au reacții adverse redutabile, dar pînă în prezent nu au dovedit avantaje importante față de activatorul tisular al plasminogenului.

Inițial s-a considerat că tromboliza are eficiența ridicată numai în infarctul transmural și una din condițiile de aplicare era ca bolnavul să aibă supradenivelări tipice ST la debutul infarctului (16). În prezent, datorită rolului de necontestat al trombozei și pentru infarctul fără undă Q (chiar dacă trombul nu realizează o obstrucție completă) — tromboliza precoce este indicată în aceeași măsură ca pentru infarctul cu undă Q (26). Totuși, datorită complexității mecanismelor patogenice din infarctul non Q, se admite că eficiența trombolizei ca metodă unică de terapie patogenică este mai redusă ca la infarctul Q, apărînd necesitatea combinării mai multor metode terapeutice (26).

Majoritatea studiilor recente obțin în prezent o recanalizare certă a coronarei obstruate în 80—90% din cazuri, atît dacă se aplică medicamentul intracoronarian (27, 54) cît și pe cale generală (52, 53), dar rezultatele se referă la loturi generale de infarct și nu exclusiv la infarct non Q. Dacă metoda se aplică în primele 2,5 ore de la debut, procentul reușitelor crește.

Majoritatea autorilor consideră că rezultatele favorabile ale trombolizei trebuie să fie consolidate prin lărgirea coronarei dezobstruate, dar cu stenoză ateromatoasă cronică restantă, prin angioplastie transluminală, efectuată în aceeași ședință sau în următoarele cîteva zile (12, 26, 27, 52). Unii autori aplică chiar protocoale deosebit de sofisticate, dar eficiente (12), cum ar fi administrarea încă din momentul internării, a streptokinazei pe cale generală (pentru a cîștiga timpul necesar pînă la efectuarea coronarografiei); urmează administrarea streptokinazei intracoronarian și în caz de întîrziere a apariției trombolizei, străpungerea trombului prin sondă cu balonaș și ghid; recanalizarea mecanică este consolidată printr-o nouă administrare supraselectivă de streptokinază în coronara recanalizată și, apoi, efectuarea anginoplastiei coronare transluminale propriu-zise, care să anihileze efectele stenozei ateromatoase inițiale. În toate aceste cazuri bolnavul este anticoagulat energic în următoarele trei luni, acțiune care împiedică retrombozarea pînă la producerea reendotelizării regiunilor dezobstruate.

În ultimii 2—3 ani eficiența trombolizei a început să devină din ce în ce mai evidentă nu numai prin procentul de repermeabilizare obținut, dar și prin ameliorarea evidentă a performanței ventriculare și chiar, în mai multe studii, prin reducerea marcată (aproximativ înjumătățirea!) a mortalității atît în faza acută, cît și în următoarele luni (23, 52, 54).

În prezent există opinia că în orice formă de infarct cu debut sub 4—6 ore, unde nu există contraindicații, tromboliza pe cale generală merită începută chiar din timpul transportului sau, în orice caz, imediat după ce bolnavul a ajuns în spital. Protocolul este simplu și lipsit de risc pentru activatorul tisular al plasminogenului (circa 1,3 mg/kg, administrate în circa 3 ore), dar și pentru streptokinază se conturează ideea că un protocol standard cu o

Scanned with OKEN Scanner

perfuzie de 1.500.000 u.i. în 60 minute ar genera maximum de eficiență în condiții de efecte secundare minime, fără a mai necesita monitorizarea complicată a consumului factorilor coagulării. Odată tromboliza pe cale generală începută în timp util, ea poate fi urmată, după dotare și după indicații, de alte intervenții locale sau generale.

În context, trebuie menționat că dezobstrucția coronariană în infarctul acut se poate efectua și prin metode alternative trombolizei, cum ar fi angioplastie transluminală cu sondă cu balonaș prevăzută cu ghid; acesta străbate trombul proaspăt, care este moale și, ulterior, are loc dilacerarea trombului în microparticule cu ajutorul balonașului. În perspectivă, dezobstrucția prin pulverizarea plăcii de aterom sau a trombului cu ajutorul laserului ghidat prin fibrocoronaroscop ar putea căpăta importanța clinică, în prezent existînd numai studii experimentale pe animal sau pe cadavru. *By-pass*-ul coronarian de urgență constituie de asemenea o intervenție, de excepție efectuată la un număr redus de bolnavi, care au șansa de a putea fi investigați și operați în intervalul de timp util de 4—6 ore. Toate aceste manevre constituie însă în prezent alternative puțin răspîndite, sau chiar ipotetice (laserul), în contrast cu diversele variante de tromboliză din ce în ce mai larg aplicate.

B. **Tratamentul anticoagulant** constituie, o controversă mai veche în tratamentul infarctului. Un punct de vedere răspîndit susține că prevenția trombozei arteriale se poate face mai degrabă prin blocarea agregării plachetare decît prin anticoagulare plasmatică, ultima avînd un rol important de prevenire a trombozelor venoase.

Observațiile efectuate în ultimii ani în timpul intervențiilor agresive de dezobstrucție au redeschis însă discuțiile în acest domeniu. După tromboliză sau după angioplastie transluminală coronariană rămîne în locul trombului și al plăcii de aterom dislocate o zonă de endoteliu lezat, cu mare risc de retrombozare precoce. S-a constatat că tratamentul anticoagulant susținut, cu heparină, urmată de dicumarinice, reușește să prevină în majoritatea cazurilor, apariția unui nou tromb, iar după 2—3 luni, cînd zona lezată se reendotelizează, tratamentul anticoagulant poate fi oprit fără riscuri. Aceste observații constituie un suport practic important în susținerea ideii că anticoagularea poate preveni nu numai tromboza venoasă, dar și pe cea arterială, suportul teoretic fiind oferit de rolul coagulării plasmatice în definitivarea trombului arterial, prezentat în figura 1. Anticoagularea pare în acest sens un mijloc terapeutic logic în angina instabilă, unde trombusul coronarian este pe cale de definitivare. Ea este însă de încercat ca modalitate de prevenire a extensiei trombozei coronariene și, în infarctul non Q, atunci cînd există indicii de reinfarctare, fenomen mult mai frecvent aici decît în infarctul cu undă Q.

O altă indicație importantă a anticoagulării din infarctul cu undă Q — prevenirea trombozelor intraventriculare — este mai puțin prezentă în infarctul non Q, deoarece anevrismul ventricular, condiția anatomică principală ce favorizează tromboza, este practic absent în infarctul non Q.

Prevenirea trombozelor venoase și a tromboembolismului pulmonar constituie o indicație de anticoagulare, care nu are nimic specific în infarctul non Q, față de cel cu undă Q, fiind operantă cînd bolnavul are stază venoasă, insuficiență cardiacă congestivă sau cardiomegalie importantă, ori rămîne imobilizat la pat o perioadă mai îndelungată.

Scanned with OKEN Scanner

În consecință, anticoagularea în infarctul non Q este folositoare, atunci cînd există suspiciunea unei extensii precoce sau unei recidive. Tromboza intraventriculară fiind neobișnuită în infarctul non Q, nu apare necesar un tratament anticoagulant preventiv al acesteia, iar anticoagularea pentru prevenirea tromboembolismului pulmonar nu are particularități specifice infarctului non Q. Anticoagularea trebuie să succeadă o perioadă de 2—3 luni după o eventuală tromboliză coronariană eficace.

C. **Tratamentul antiagregant plachetar** constituie, din punct de vedere teoretic, modalitatea medicamentoasă cea mai eficientă de prevenire a formării trombului coronarian. Rezultatele practice nu sînt pînă în prezent pe măsura premiselor teoretice, datorită, probabil imperfecțiunii agenților farmacologici disponibili.

Rezultatele bune, obținute prin tratamentul cu aspirină în angina instabilă (39,51) entitate patologică asemănătoare ca mecanism fiziopatologic cu infarctul non Q, constituie un suport practic pentru tratamentul antiplachetar și în această ultimă situație. Atît în doze devenite standard (324 mg/zi), cît și în doză cvadruplă (1300 mg/zi), aspirina, administrată unor bolnavi cu angină instabilă, a redus cu peste 50% decesul și cu peste 55% apariția infarctului acut de miocard. Nu s-a comunicat pînă în prezent un studiu concludent privind tratamentul cu aspirină după infarctul non Q, dar rezultatele s-ar putea suprapune cu cele din angina instabilă, în caz că există suspiciune de reinfarctare.

Dipiridamolul și sulfinpirazona par să aibă eficacitate în prevenția recidivei de infarct mai limitată decît aspirina, cel puțin după rezultatele unor studii relativ limitate, publicate pînă în prezent. Agenți mai noi, ca dazoxibenul și ticlopidina sînt în curs de evaluare (4, 16) și noi generații, ca analogii de prostaciclină, inhibitorii de tromboxansintetază sau antagoniștii de tromboxan (51), sînt considerate în perspectivă ca avînd acțiune antiagregantă specifică și eficientă.

Nu există pînă în prezent o opțiune teoretică certă între tratamentul anticoagulant și tratamentul antiagregant în prevenirea recidivei de infarct, fenomen comun după infarctul non Q. Mulți autori consideră că asocierea celor două tratamente nu are un risc major de sîngerare, cu condiția de a putea folosi aspirină enterosolubilă. În lipsă, asocierea comună este între acenocumarol și dipiridamol.

D. **Tratamentul coronarodilatator,** ca modalitate de cupare a vasoconstricției asociate și de eventuală promovare a circulației colaterale este de mai mult timp folosită ca tratament auxiliar de reducere a masei de miocard infarctate. Nitroglicerina în perfuzie sau alți nitriți au o acțiune limitată, dar reală în acest sens (16) și există autori, care nu încep manevrele de tromboliză, decît după ce au administrat nitroglicerină intracoronarian, în unele cazuri obținîndu-se prin această manevră singură o reluare importantă de flux.

Cînd nu există posibilități tehnice de efectuare a trombolizei, administrarea precoce a perfuziei de nitroglicerină în doze eficace (10—40—100 gamma/minut, în funcție de răspunsul individual) constituie o alternativă terapeutică, dovedită ca avînd rol în reducerea masei de miocard necrozate. Este probabil că nitroglicerina acționează în acest caz prin mai multe mecanisme.

Scanned with OKEN Scanner

atît optimizînd condițiile hemodinamice de lucru ale inimii, prin reducerea adecvată a presarcinii și postsarcinii, cît și prin dilatarea coronarei stenozate (dacă există vasoconstricție asociată) sau dilatarea vaselor colaterale preexistente (16).

Dintre blocanții de calciu, de curînd diltiazenul a fost folosit cu succes asupra unui lot numeros de bolnavi cu infarct non Q (18) obținîndu-se o reducere cu circa 50% a incidenței reinfarctării, ca și a anginei precoce postinfarct în primele 14 zile, dar fără o reducere semnificativă a mortalității în această perioadă.

E. *Alte tratamente*, cum ar fi folosirea beta blocantelor, tratamentul insuficienței de pompă, tratamentul aritmiilor, tratamentul simptomatic general nu au un caracter specific pentru infarctul fără undă Q.

Concluzii

Infarctul miocardic fără undă Q constituie o entitate definită pe baza unui *marker* electrocardiografic. Caracteristicile sale fiziopatologice, dar în special de evoluție clinică, par suficient de omogene, pentru a-l considera, concomitent, o entitate clinică bine definită. Scopul final al oricărei încadrări fiind în definitiv unul practic, de sancțiune terapeutică, apare mai puțin important dacă infarctul non Q are sau nu întindere transmurală (de cele mai multe ori el este netransmural), cît este de important că evoluția sa este instabilă. Forma clinică inițială este de obicei ușoară sau moderată ca gravitate, dar este necesară o atitudine terapeutică activă de durată (chiar agresivă în unele zile), pentru ca această situație favorabilă să fie menținută în timp.

Pentru majoritatea cazurilor de infarct acut de miocard, fenomenul inițial constă în fisurarea unei plăci coronariene ateromatoase, urmată de formarea unui tromb proaspăt obstructiv. În infarctul fără undă Q, de cele mai multe ori există un flux miocardic minim rezidual, care rezultă fie din obstrucția incompletă a coronarei, fie din liza parțială rapidă a trombului, fie din dispariția vasoconstricției coronariene inițiale asociate, fie din dezvoltarea unei circulații colaterale semnificative. De aceea, terapia patogenică de elecție din infarctul acut, dezobstrucția coronarei prin tromboliză locală sau generală sau prin mijloace mecanice — trebuie completată în mod susținut prin tratament coronarodilatator, anticoagulant și/sau antiagregant plachetar, care să împiedice eventuala definitivare a obstrucției. Aceste tipuri de medicamente trebuie administrate în orice caz, atunci cînd există suspiciunea de extensie sau reinfarctare, fenomene mult mai frecvente în acest caz decît la infarctele cu undă Q.

Fisura unei plăci coronariene de aterom, urmată de tromboză, constituie fenomenul principal inițial pentru patru entități clinice: angina instabilă, infarctul non Q, infarctul miocardic cu undă Q și moartea subită. Există frecvent o evolutivitate de la primele entități către ultimele. Separarea anginei instabile de infarctul non Q este uneori dificilă și se bazează pe criterii mai mult cantitative.

Scanned with OKEN Scanner

Infarctul miocardic fără undă Q constituie aşadar una din entităţile instabile din cadrul „sindromului de stenoză ateromatoasă coronariană fisurată", al cărui aspect clinic, iniţial favorabil, nu poate fi menţinut decît printr-o terapie activă şi de durată.

Bibliografie

1. ALPERT J.S., BRAUNWALD E. — Acute myocardial infarction: pathological, pathophysiological and clinical manifestations, in: Heart Disease (red. E. Braunwald) 2nd ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1984, p. 1 262—1 300.
2. AVRAN S., VARAT N.A. — Two-dimensional echocardiography versus surface electrocardiography for the diagnostic of acut non-Q wave myocardial infarction, Amer. Heart J., 1985, 110, part. 1, 44.
3. BASHOUR T.T. — Of myocardial life, hibernation and death, Amer. Heart J., 1986, 112, 427.
4. BERGLUND U., LASSVIK C., WALLENTIN L. — Effects of the platelet inhibitor ticlopidine on exercise tolerance in stable angina pectoris, Europ. Heart J., 1987, 8, 25.
5. BIAGINI A., TESTA R., CAIPEGGIANI C. şi colab. — Detection of spontaneous episodes in post-infarction angine. Comparison between CCU and Holter monitoring, Europ. Heart J., 1986, 7, suppl. C, 43.
6. BRUNKEN R., TILLISCH J., SCHWAIGER M. şi colab. — Regional perfusion, glucose metabolism and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarction: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by position emission tomography, Circulation, 1986, 73, 951.
7. BULLKLEY B.H. — Pathology of coronary atherosclerotic heart disease, in: The Heart (red. J.W. Hurst), 6th ed., McGraw-Hill Comp, New York, 1986, p. 839—856.
8. CARP C., ROGOZEA D., VINTILĂ P. şi colab. — Infarctul miocardic subendocardic: modalităţi evolutive, implicaţii prognostice, Med. Int., 1985, 37, 193.
9. COLLEN D., STASSEN J.M., STUMP D.C. şi colab. — Synergism of thrombolytic agents in vivo, Circulation, 1986, 74, 838.
10. DAVIES M.J., PATH F.R.C., THOMAS A.C şi colab — Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death, Circulation, 1986, 73, 418.
11. DE WOOD M.A., STIFTER W.F., SIMPSON C.S. şi colab. — Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction, New Engl., J. Med,. 1986, 315, 417.
12. ERBEL R., POP T., HENRICHS K.J. şi colab. — Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: a prospective controlled randomised trial, J. Amer. Coll. Cardiol., 1986, 8, 485.
13. FACTOR S.M., KIRK E.D. — Pathophysiology of myocardial ischemia, în: The Heart (red. J.W. Hurst), 6th ed., McGraw-Hill Comp., New York, 1986, p. 856—881.
14. GHERASIM L., CINTEZĂ M. — Circulaţia coronariană, în: Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii, Sistemul cardiovascular, vol. II (red. I. Teodorescu-Exarcu), Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 1 036 — 1 081.
15. GHERASIM L., CINTEZĂ M. — Fiziopatologia circulaţiei coronariene, în: Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii. Sistemul cardiovascular, vol. II (red. I. Teodorescu-Exarcu), Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 1 081—1 168.
16. GHERASIM L., CINTEZĂ M., DIMULESCU D. — Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul infarctului acut de miocard, în: Actualităţi în medicina internă, (red. St. Suţeanu), Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 137—193.
17. GIBSON R.S., BELLER G.A., GHEORGHIADE M. şi colab. — The prevalence and clinical significance of residual myocardial ischemia 2 weeks after uncomplicated non-Q-wave infarction: a prospective natural history study, Circulation, 1986, 73, 1 186.
18. GIBSON R.S., BODEN W.E., THEROUX P. şi colab. — Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction, New Engl. J. Med., 1986, 315, 423.
19. GOLDBERG R.J., GRE J.M., ALPERT J.S. şi colab. — Non-Q-wave myocardial infarction: recent changes in occurrence and prognosis a community wide perspective, Amer. Heart J., 1987, 113, 273.

Scanned with OKEN Scanner

45. SHERMAN C.T., LITVACK F., GRUNDFEST W. și colab. — Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris, New Engl. J. Med., 1986, 315, 913.
46. SIA S.T.B., MacDONALD P.S., HOROWITZ J.D. și colab. — Usefulness of early, exercise testing after non-Q-wave myocardial infarction in predicting prognosis, Amer. J. Cardiol., 1986, 57, 738.
47. SIMONS M. — Coronary thrombosis in non-Q-wave myocardial infarction, New Engl. J. Med., 1987, 316, 106.
48. SLEIGHT P. — Beta-adrenoceptor blockade in the treatment of coronary heart disease, Europ. Heart J., 1986, 7, suppl. C, 79.
49. SPODICK D.H. — Q-wave infarction versus ST infarction: nonspecificity of electrocardiographic criteria for differentiating transmural and nontransmural lesions, Amer. J. Cardiol., 1983, 51, 913.
50. STADIUS M.L., DAVIS K., MAYNARD C.H. și colab. — Risk stratification for 1-year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction. The Western Washington Intracoronary Streptokinase Trial, Circulation, 1986, 74, 703.
51. STRANO A., DAVI G., DiGIORGI C. — Role of anticoagulation and antiaggregation, Europ. Heart J., 1986, 7, suppl. C., 93.
52. TOPOL EJ., O'NEILL W.W., LANGBURD A.B. și colab. — A randomized, placebo-controlled trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator and emergency coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction, Circulation, 1987, 75, 420.
53. VAN DER WERF F., VANHAECKE J., DE GEEST H. și colab. — Coronary thrombolysis with recombinant single chain urokinase-type plsminogen activator in patients with acute myocardial infarction, Circulation, 1986, 74, 1 066.
54. VERMEER F., SIMOONS M.L., BÄR F.W. și colab. — Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase?, Circulation, 1986, 74, 1379.
55. WAHL J.M., HAKKI A.H., YACONE L. — Scintigraphic characterization of Q wave and non-Q-wave acute myocardial infarction, Amer. Heart J., 1985, 109, 769.
56. YUSUF S., PEARSON M., STERRY H. și colab. — The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction, Europ. Heart J., 1984, 5, 690.

Scanned with OKEN Scanner

Blocantele canalelor calciului (farmacologie și terapeutică)

V. STROESCU

Blocantele canalelor calciului (BlCa), *blocantele intrării calciului*, *blocantele sau inhibitorii canalelor lente*, *antagoniștii calciului* (toate denumiri sinonime) sînt substanțe a căror acțiune principală constă în inhibarea influxului de calciu prin canalele lente membranare, acțiune dependentă de doză și reversibilă sub influența ionilor de calciu (în concentrații mari).

Împiedicarea pătrunderii calciului prin membrane în celule determină decuplarea excitației de efecție la nivelul miocardului contractil și al celui specific, ca și la nivelul musculaturii netede arteriolare, a căror funcție este dependentă de ionii de calciu. Corespondentul terapeutic al BlCa îl constituie proprietățile lor antianginoase, antiaritmice și antihipertensive.

Medicamentele, care blochează electiv și puternic canalele calciului, trebuie deosebite de substanțele care au o acțiune slabă și puțin electivă de acest tip, cum sînt prenilamina și perhexilina (folosite ca antianginoase, cu eficacitate discutabilă), chinidina, procainamida, lidocaina (care blochează în principal canalele membranare ale sodiului, avînd proprietăți antiaritmice), teofilina, barbituricele, morfina (care au diverse alte efecte principale). Flunarizina și compușii înrudiți se încadrează într-o categorie aparte, ținînd seama că blochează supraîncărcarea nocivă cu calciu a celulelor, în condiții de ischemie (flunarizina este recomandată pentru combaterea stărilor de ischemie cerebrală).

Structura chimică a BlCa este variată, de aceea nu a fost posibilă stabilirea unor relații cu caracter general între structură și efect. Compușii cu acțiune specifică și potență mare sînt clasificați în următoarele grupe chimice (tabelul I):

— *grupa verapamilului*, cu moleculă înrudită cu cea a papaverinei, cuprinde *verapamilul*, *galopamilul* și *tiapamilul;*

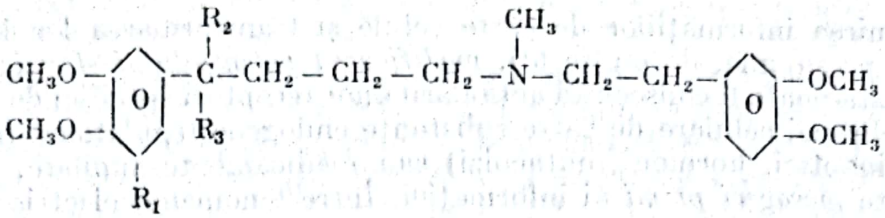
— *grupa diltiazemului*, cu structură benzotiazepinică, cuprinde actualmente un singur medicament introdus în terapeutică — *diltiazemul;*

— *grupa nifedipinei*, cu nucleu 1,4-dihidropiridinic, cuprinde *nifedipina*, *nimodipina*, *nisolidina*, *nitrendipina*, *riosidina*, *niludipina*, *felodipina* și *nicardipina* (numai în parte introduse în terapeutică) (tabelul II).

Scanned with OKEN Scanner

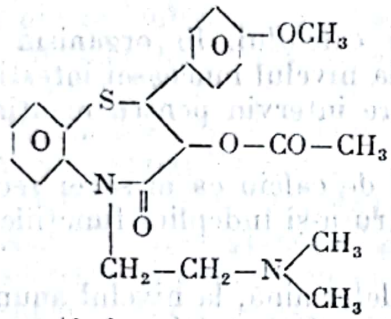
TABELUL I

STRUCTURA CHIMICĂ A PRINCIPALELOR BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

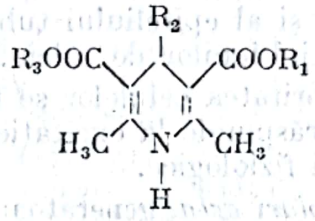


nucleul de bază al compușilor de tip verapamil (derivați de papaverină)

	R_1	R_2	R_3
verapamil	$-H$	$-CH(CH_3)_2$	$-CN$
galopamil	$-OCH_3$	$-CH(CH_3)_2$	$-CN$
tiapamil	$-H$	$-SO_2(CH_3)_3SO_2$	$-H$



diltiazem (derivat de benzotiazepină)



nucleul de bază al compușilor de tip nifedipină (derivați de 1,4-dihidropiridină)

	R_1	R_2
nifedipină	$-CH_3$	$2-NO_2-C_6H_4$
nimodipină	$-CH_2-CH_2-OCH_3$	$3-NO_2-C_6H_4$
nisoldipină	$-CH_3$	$2-NO_2-C_6H_4$
nitrendipină	$-CH_3$	$3-NO_2-C_6H_4$
riosidină	$-CH_3$	$3-OCH-F_2-C_6H_4$
niludipină	$-CH_2-CH_2-OC_3H_7$	$3-NO_2-C_6H_4$
felodipină	$-CH_2-CH_3$	$2,3-Cl-C_6H_3$
nicardipină	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_2-C_6H_5)$	$3-NO_2-C_6H_4$

TABELUL II

DENUMIRILE INTERNAȚIONALE ȘI DENUMIRILE ÎNREGISTRATE PENTRU CÎTEVA BLOCANTE ALE CANALELOR CALCIULUI, INTRODUS ÎN TERAPEUTICĂ (1986)

Verapamil (azupamil, calan, cardigutt, cardibeltin, durasoptin, isoptin, veramex).
Galopamil (gallopamil, precorum).
Diltiazem (anginyl, cardizem, dilzem, herbesser, tidiliem).
Nifedipină (nifedipine, adalat, aprical, cordicant, corinfar, corotrend, duranifen, nifedipot, nife-puren, nifical, pidilat, procardia).
Nimodipină (nimodipine, nimotop).
Nitrendipină (nitrendipine, bayotensin).

Scanned with OKEN Scanner

1. Bazele fiziologice ale efectelor blocantelor canalelor calciului

Primirea informațiilor de către celule și transformarea lor în reacții efectoare presupune, de multe ori, *modificarea potențialului electric membranar*. Aceasta poate fi consecința acționării unor receptori specifici de pe suprafața membranei celulare de către substanțe endogene regulatoare (mediatori chimici sinaptici, hormoni, autacoizi) sau medicamente similare, care sînt considerate *mesageri primi* ai informației. Între fenomenul electric membranar, eventual mesajul chimic primar, și efecția celulară se interpun, în multe situații, sisteme intermediare, cu funcție de dispecerat la nivelul economiei metabolice celulare, considerate ca *mesageri secunzi* ai informației. Astfel sînt: *sistemul mesager calcic*, *sistemul nucleotizilor ciclici* (AMP_c și GMP_c), *sistemul cascadei metabolice a acidului arahidonic* (care include compuși de tip prostaglandinic și leucotriene).

Considerînd importanța metabolismului calciului, în organism s-au dezvoltat sisteme celulare cu rol regulator — la nivelul mucoasei intestinale, al oaselor și al epiteliului tubular renal — care intervin pentru menținerea homeostaziei ionilor de calciu.

Majoritatea celulelor se folosesc de ionii de calciu ca mesager secund, pentru a răspunde la excitație, respectiv pentru a-și îndeplini funcțiile biochimice și fiziologice.

Depolarizarea, generatoare de excitație, determină, la nivelul anumitor celule, *deschiderea canalelor membranare pentru ionii de calciu* — așa-numite „*canale lente*". Trecerea acestor canale din stare de repaus în stare de activitate, prin deschidere, implică un proces de fosforilare a anumitor proteine din structura lor, sub influența unei proteinkinaze AMP_c-dependente; inactivarea canalelor se face prin defosforilarea acestor proteine de către o proteinfosfatază specifică.

Deschiderea canalelor lente are drept consecință trecerea ionilor de calciu prin membrană, conform gradientului de concentrație, din mediul extracelular în mediul intracelular, unde concentrația crește repede de la 10^{-7} M la 10^{-5} M.

Creșterea concentrației calciului ionic în citoplasmă, ca urmare a depolarizării, explică procesul de eliberare a unor mediatori chimici din terminația nervoasă, contracția miocardului și contracția mușchilor striați, toate reacții celulare de scurtă durată.

Ionii de calciu liberi în citoplasma *terminațiilor axonale* se fixează pe o proteină specifică — *calmodulina*. Consecutiv, este favorizată exocitoza veziculelor sinaptice sau activarea unui transportor membranar al acetilcolinei, care se eliberează în fanta sinaptică. Acest mecanism calcic explică probabil și eliberarea altor tipuri de mediatori chimici, atunci cînd unda de depolarizare ajunge la terminația presinaptică.

Depolarizarea *celulelor musculare miocardice* provoacă un flux de calciu prin canalele lente membranare și, secundar, eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic. Creșterea concentrației calciului ionic în citoplasmă este detectată de un complex proteic — *troponina* — cuplat cu tropomiozina și complexul actină-miozină. Ca urmare, printr-o serie de fenomene secven-

Scanned with OKEN Scanner

ţializate, este determinată alunecarea filamentelor subţiri de actină deasupra celor mai groase de miozină, cu scurtare mecanică şi dezvoltare de tensiune.

În afara favorizării procesului mecanic al contracţiei, ionii de calciu activează o ATP-ază miofibrilară, care, prin desfacerea ATP-ului, furnizează energia necesară contracţiei.

Generarea potenţialelor lente, care caracterizează *nodul sinusal* şi *nodul atrio-ventricular*, respectiv sînt determinante pentru funcţia de *pace-maker* a nodului sinusal şi transmisia atrio-ventriculară, este de asemenea dependentă de influxul de ioni de calciu, ca urmare a deschiderii canalelor lente, acţionate prin depolarizarea membranelor. Acest tip de excitaţie poate deveni operant şi în alte zone ale miocardului, atunci cînd ischemia transformă potenţialele rapide, dependente de sodiu, în potenţiale lente, dependente de calciu.

În cazul *muşchilor striaţi* contracţia are acelaşi mecanism ca şi pentru miocard, dar este dependentă exclusiv de eliberarea intracelulară a ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic, prin procesul de depolarizare (fără deschiderea canalelor lente membranare, respectiv fără influx de calciu din mediul extracelular) (fig.1).

Anumite reacţii celulare de lungă durată presupun, de asemenea, intervenţia mesagerului calcic, dar prin mecanisme diferite de cele care caracterizează reacţiile celulare de scurtă durată calciu-dependente.

Astfel, vasoconstricţia noradrenalinică, bronhoconstricţia acetilcolinică, secreţia de aldosteron de către celulele corticosuprarenale sub influenţa angiotensinei sau secreţia de insulină indusă de glucoză sînt comandate de *activarea unor receptori specifici* (şi nu direct de către depolarizare). Între

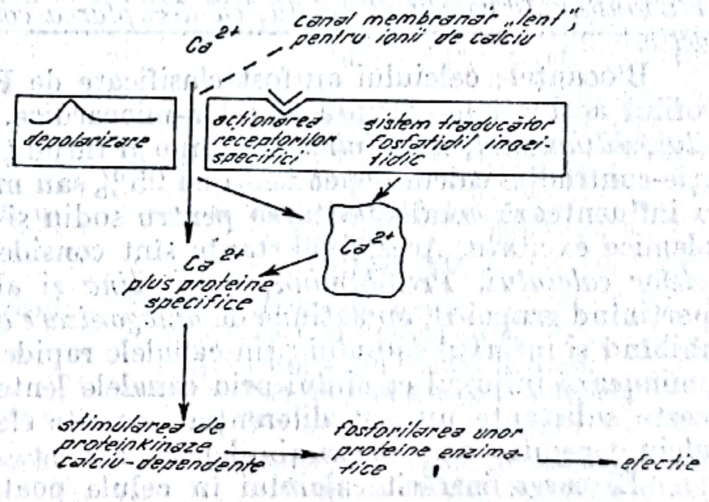


Fig. 1 — Sistemul mesager calcic.

complexul substanţă agonistă—receptor membranar şi sistemul calcic se interpune, în acest caz, un *sistem traducător fosfatidilinozitidic*. Acţionarea receptorilor este urmată de hidroliza unor inozitolfosfolipide membranare, cu desfacerea de inozitol 1,4,5-trifosfat şi diacilglicerol. Aceşti metaboliţi transmit informaţia către două ramuri ale sistemului mesager calcic, reprezentate fiecare de către o proteină specifică — *calmodulina*, respectiv *proteinkinaza C membranară*. În faza iniţială inozitoltrifosfatul stimulează eliberarea de calciu din depozitul celular. Creşterea consecutivă a concentraţiei ionilor de

Scanned with OKEN Scanner

calciu în citoplasmă determină activarea unor proteinkinaze dependente de calmodulină, cum sînt fosforilazo-b-kinaza, kinaza miozinei cu lanț ușor și altele. Aceste enzime catalizează fosforilarea unor proteine, fenomen responsabil de inițierea reacției celulare: contracția musculaturii netede sau secreția celulelor glandulare endocrine. În continuare, diacilglicerolul și ionii de calciu activează o proteinkinază fosfolipid-dependentă (proteinkinaza C membranară) cu fosforilarea consecutivă a altor proteine, responsabile de susținerea răspunsului celular în timp. Funcția proteinkinazei C active este controlată de circulația ionilor de calciu prin membrană, deci depinde de starea de activitate a canalelor lente.

Acestea sînt explicațiile actuale, de ordin biochimic și fiziologic, privind modul în care mesagerul calcic intervine în transmisia sinaptică, în funcțiile miocardului (contractilitate, automatism sinusal și ectopic, conducere atrioventriculară), în contracția unor mușchi netezi și în activitatea secretorie a unor glande.

2. Bazele farmacodinamice ale folosirii terapeutice a blocantelor canalelor calciului

Conceptul farmacodinamic de antagoniști ai calciului aparține lui Flekenstein, care, cu 25 de ani în urmă, a făcut observația că verapamilul și prenilamina provoacă, pe inima izolată, aceleași efecte ca cele ale deficitului de calciu în soluția fiziologică de perfuzie și anume inhibarea contracției miocardice și vasodilatație coronariană. Aceste substanțe, care au fost diferențiate de blocantele beta-adrenergice, acționează prin *inhibarea pătrunderii ionilor de calciu și celulă, cu decuplarea consecutivă a excitației de contracție.*

Blocantele calciului au fost clasificate de Flekenstein în 2 grupe, după profilul acțiunii lor asupra fibrelor miocardice. Grupa A cuprinde *verapamilul*, *diltiazemul*, *nifedipina* și compușii înrudiți, care inhibă cuplarea excitație-contracție calciu-dependentă cu 95% sau mai mult, la concentrații care nu influențează conductivitatea pentru sodiu și magneziu a membranei sarcolemice excitate. Aceste substanțe sînt considerate *blocante selective ale canalelor calciului. Prenilamina*, *perhexilina* și alte substanțe asemănătoare, aparținînd grupei B, au acțiune de *antagonizare a calciului mai puțin selectivă*, inhibînd și influxul sodiului prin canalele rapide, încă de la concentrații care diminuează influxul calciului prin canalele lente cu 50—70%; de asemenea, aceste substanțe nu pot diferenția anumite efecte membranare bioelectrice calciu-dependente și magneziu-dependente.

Blocarea intrării calciului în celule poate fi dovedită experimental, în mod direct, măsurînd influxul ionilor de calciu radioactivi (^{45}Ca) la nivelul mușchilor netezi vasculari izolați, dar această tehnică este dificilă. Obișnuit, evaluarea se face indirect, folosind tehnici electrofiziologice (pe țesut cardiac izolat) sau tehnici farmacodinamice — împiedicarea contracției mușchilor netezi vasculari izolați, provocată de potasiu sau de stimulante $alfa_2$-adrenergice, care acționează prin creșterea influxului de calciu.

Blocantele canalelor calciului sînt eficace atît față de canalele activate cît și față de cele în stare de inactivitate. Blocarea este mai marcată atunci cînd deschiderea canalelor lente este comandată de voltaj (depolarizare),

Scanned with OKEN Scanner

decît atunci cînd se datorește acționării unor receptori specifici membranari Membranele depolarizate sînt mai sensibile. Mobilizarea calciului intracelular (reticuloplasmatic, mitocondrial) este puțin influențată; blocantele canalelor calciului nu modifică direct eliberarea ionilor de calciu din depozitele intracelulare, dar, la concentrații mari, împiedică reîncărcarea acestor depozite.

Mecanismul prin care sînt blocate canalele calciului nu este cunoscut. Studii, folosind tehnica fixării radioliganzilor, au arătat că (^{3}H)-nitrendipina (un derivat dihidropiridinic) se fixează la nivelul a trei sedii de legare pe membranele celulelor creierului de șobolan, dar nu se știe dacă aceste sedii corespund canalelor calciului.

Consecințele farmacodinamice ale blocării canalelor calciului sînt evidente la nivelul funcțiilor unor celule și țesuturi, dependente de translocarea ionilor de calciu din mediul extracelular în citoplasmă prin canalele membranare. Din punct de vedere al implicațiilor terapeutice, pe prim plan se situează *inhibarea contracției miocardului* și *a funcției miocardului specific generator de potențiale lente*, ca și relaxarea unor mușchi netezi, mai ales a celor vasculari (tabelul III).

Există diferențe importante privind *specificitatea* de organ a diferitelor BlCa. *Verapamilul* acționează *predominant asupra inimii*, deprimînd miocardul contractil și inhibînd funcția nodului sinusal și atrioventricular.

TABELUL III

CONSECINȚELE FARMACOLOGICE ȘI CLINICE ALE BLOCĂRII CANALELOR CALCIULUI

Blocarea canalelor calciului		
→ deprimarea contracției miocardice	→	efect antianginos beneficiu în cardiopatia hipertrofică risc de insuficiență cardiacă
→ deprimarea funcției nodului sinusal și AV	→	efect antiaritmic bradicardie risc de bloc AV
→ arteriolodilatație coronariană și sistemică	→	efect antianginos efect antihipertensiv efect antiischemic periferic risc de hipotensiune arterială risc de edeme
→ relaxarea diferiților mușchi netezi	→	utilitate posibilă în astmul bronșic, acalazie, colon iritabil, vezică iritabilă, dismenoree, travaliu precoce

De asemenea, are acțiune vasodilatatoare. *Diltiazemul* prezintă un spectru farmacodinamic asemănător, fiind mai puțin activ decît verapamilul ca deprimant al miocardului contractil și mai activ ca vasodilatator. *Nifedipina* și ceilalți derivați dihidropiridinici provoacă *predominant vasodilatație arterială coronariană și sistemică;* dozele terapeutice, administrate oral, nu au acțiuni importante la nivelul miocardului. Nimodipina, de asemenea derivat

Scanned with OKEN Scanner

dihidropiridinic, provoacă vasodilatație marcată în teritoriul cerebral. Toate aceste particularități farmacodinamice au implicații terapeutice și toxicologice importante (tabelul IV).

TABELUL IV

INTENSITATEA COMPARATIVĂ A ACȚIUNILOR CARDIOVASCULARE ALE PRINCIPALELOR BLOCANTE ALE CANALELOR CALCIULUI, ÎN CONDIȚII CLINICE

Acțiuni cardiovasculare	Verapamil	Diltiazem	Nifedipină
Deprimarea nodului sinusal și a nodului AV.	4+	3+	±
Deprimarea miocardului contractil	3+	+	+
Acțiune vasodilatatoare	2+	3+	4+

BlCa au *acțiune inotrop-negativă*, deprimînd funcția contractilă a miocardului, care este dependentă de influxul ionilor de calciu. Se produce o scădere a consumului de oxigen și a cantității de energie consumată de contracție, ca și a tensiunii mecanice dezvoltate. Evaluarea acțiunii inotrop-negative *in vitro* arată că verapamilul deprimă cel mai puternic contracția miocardului; diltiazemul are efect inotrop-negativ relativ slab, iar nifedipina se clasează intermediar. Injectarea intracoronariană determină deprimarea regională a motilității peretelui ventricular. Cînd se administrează oral și mai ales cînd se introduce intravenos, verapamilul inhibă evident contracția miocardică. Nifedipina, administrată pe cale sistemică, nu modifică sau chiar ameliorează performanța ventriculului stîng, acțiunea inotrop-negativă directă fiind mascată sau depășită de stimularea reflexă și adrenergică a inimii, provocată de vasodilatație și scăderea presiunii arteriale. În condițiile betablocadei adrenergice marcate, nifedipina provoacă o scădere slabă, dar semnificativă, a fracției de ejecție în repaus, deoarece cardiostimularea reflexă (de natură betaadrenergică) nu mai este posibilă.

Parte din BlCa au *acțiune bradicardizantă*, rărind descărcările nodului sinusal, formațiune care generează potențiale lente, depolarizarea fiind dependentă de influxul de ioni de calciu. Intensitatea efectului cronotrop-negativ plasează verapamilul pe primul loc și diltiazemul pe al doilea. Acești antagoniști ai calciului *cresc*, de asemenea, *funcția de frînă a nodului atrioventricular;* se produce micșorarea vitezei de conducere prin nodul atrioventricular și mărirea perioadei refractare efective la nivelul acestuia. În cazul nifedipinei efectul bradicardizant este mascat prin stimularea reflexă a inimii, secundar tendinței de hipotensiune.

Bl Ca au *acțiune vasodilatatoare arteriolară*. Ele antagonizează predominant componenta tonică, de durată, a contracției musculaturii netede vasculare, care este dependentă de influxul de ioni de calciu. Vasodilatația interesează teritoriile coronarian, cerebral, renal și splanhnic.

Bl Ca *cresc perfuzia miocardului prin arterele coronariene* normale și parțial obstruate, în repaus și la efort; de asemenea, măresc fluxul coronarian în condiții de ischemie. Efectul substanțelor, care provoacă răspuns tonic al

Scanned with OKEN Scanner

coronarelor — potasiul în exces, acetilcolina, serotonina, histamina, noradrenalina (după blocare beta-adrenergică), glicozidele tonicardiace — este antagonizat specific, ca și creșterea tonusului acestor vase prin stimulare electrică și prin întindere rapidă. Componenta fazică a răspunsului vasoconstrictor coronarian la acetilcolină, serotonină, histamină și noradrenalină este mai puțin influențată. Intensitatea efectului vasodilatator coronarian este descrescîndă pentru nifedipină (foarte activă), verapamil, diltiazem.

În infarctul experimental, la animalele de laborator, BlCa limitează dezvoltarea leziunii și micșorează frecvența aritmiilor.

Toate Bl Ca *scad rezistența periferică totală* și *tind să reducă presiunea arterială*. Verapamilul, nifedipina și diltiazemul sînt antihipertensive eficace la șobolanii cu hipertensiune arterială spontană, împiedicînd creșterea sau scăzînd presiunea arterială și dilatînd arteriolele retiniene. De asemenea, sînt active față de alte modele experimentale ale bolii: hipertensiune renală, hipertensiune prin dezoxicorticosteron și încărcare salină.

Au fost descrise *proprietăți anticalcinotice și antiarteriosclerotice*, în condiții experimentale. Bl Ca previn supraîncărcarea calcică progresivă a arterelor la șobolanii cu hipertensiune spontană și împiedică calcinoza arterială la șobolanii normotensivi bătrîni, la cei cu diabet aloxanic sau la cei intoxicați cu vitamina D3, dihidrotahisterol sau nicotină.

3. Bazele farmacocinetice ale folosirii terapeutice a blocantelor canalelor calciului

Toate BlCa se absorb bine în intestin (în proporție de peste 90%), dar sînt *epurate semnificativ la prima trecere prin ficat*, de aceea biodisponibilitatea după administrarea orală este mică sau relativ mică: 19% pentru verapamil, 44% pentru diltiazem și 45% pentru nifedipină, cu variații individuale mari (tabelul V). Concentrația plasmatică maximă se obține după 30—180 minute. Proporția legării de proteinele plasmatice este de 90% pentru verapamil, 78% pentru diltiazem și 98% pentru nifedipină; nu au fost descrise interacțiuni relevante clinic prin deplasare de pe proteine. Distribuția în organism este largă, incluzînd și sistemul nervos central. Valoarea volumului aparent de distribuție este de 4 l/kg pentru verapamil, 5,3 l/kg pentru diltiazem și 1,2 l/kg pentru nifedipină. Epurarea se face predominant prin *metabolizare hepatică*, de către oxidaze microzomiale. *Clearance*-ul total este de 11,8 ml/minut și kg pentru verapamil, 11,5 ml/minut și kg pentru diltiazem și 10,3 ml/minut și kg pentru nifedipină. Corespunzător, *timpul de înjumătățire este scurt:* 4,8 ore pentru verapamil, 3,2 ore pentru diltiazem și 3,4 ore pentru nifedipină (după o doză unică, administrată oral), de aceea este necesară administrarea a 3—4 doze pe zi. În cazul verapamilului, tratamentul îndelungat determină creșterea, pînă la dublu, a timpului de înjumătățire, ceea ce face posibilă folosirea a 2 doze pe zi. Unii metaboliți ai BlCa păstrează parte din efectul biologic; astfel, norverapamilul prezintă 10% din activitatea verapamilului (și are un timp de înjumătățire mai lung, de 8—13 ore), iar O-dezacetildiltiazemul 40—45% din activitatea diltiazemului. Metaboliții nifedipinei nu sînt activi.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL V

PROPRIETĂȚILE FARMACOCINETICE ALE PRINCIPALELOR BLOCANTE ALE CANALELOR CALCIULUI

Parametrii farmacocineticl	Verapamil	Diltiazem	Nifedipină
absorbție după administrare orală (%)	>90	>90	>90
biodisponibilitatea după o administrare orală (%)	19 (±12)	44 (±10)	45 (±28)
concentrație plasmatică eficace (ng/ml)	80—300	40—200	25—100
legarea de proteinele plasmatice (%)	90 (±2)	78 (±3)	95 (±3)
volumul aparent de distribuție (l/kg)	4 (±0,9)	5,3 (±1,7)	1,2 (±0,5)
modalitatea de epurare	hepatică, renală	hepatică	hepatică
clearance-ul total (ml/kg și minut)	11,8 (±5)	11,5 (±1,8)	10,3 (±5,2)
timpul de înjumătățire (ore)	4,8 (±2,4) (8—13 norverapamil)	3,2 (±1,3)	3,4 (±1,2)
metaboliți activi (activitate biologică %)	norverapamil (10%)	o-dezacetil-diltiazem (40—45%)	nu
eliminare urinară sub formă nemodificată (%)	3	4	0

4. Proprietățile terapeutice și indicațiile blocantelor canalelor calciului

Specificitatea de organ (și, posibil, specificitatea de receptor) a diverselor BlCa determină profiluri farmacodinamice și toxice diferite și permite utilizarea lor diferențiată. Astfel, *verapamilul*, *diltiazemul* și *galopamilul* sînt *antiaritmice* eficace, mai ales pentru tratamentul acut al tahicardiei supraventriculare, dar se folosesc și ca *antianginoase* și *antihipertensive*. *Nifedipina* și alte dihidropiridine sînt utilizate mai ales ca *vasodilatatoare*, în *angina pectorală*, *hipertensiunea arterială* și *sindromul Raynaud*. Nimodipina este eficace în stările de ischemie cerebrală, acționînd ca vasodilatator la acest nivel.

4.1. Proprietățile antianginoase și indicațiile în boala coronariană

Toate BlCa actualmente disponibile au proprietăți antianginoase, evidente clinic la bolnavii cu angină vasospastică (variantă a anginei), angină cronică stabilă și angină instabilă.

Mecanismul efectului antianginos este complex și, în oarecare măsură, diferit pentru cele 2 tipuri farmacodinamice: nifedipina, care este predomi-

Scanned with OKEN Scanner

nant vasodilatatoare, verapamilul și diltiazemul, care sînt predominant deprimante cardiace. BlCa provoacă atît *reducerea consumului de oxigen al miocardului*, cît și *ameliorarea circulației coronariene*. Produsul frecvență cardiacă-presiune arterială sistolică este micșorat, pe seama scăderii presiunii arteriale, în cazul nifedipinei, și a împiedicării tahicardiei la efort, în cazul verapamilului și diltiazemului. Rezistența periferică sistemică scade ca urmare a vasodilatației arteriolare, cu *micșorarea* consecutivă a *postsarcinii*. Se produce *vasodilatație coronariană*, cu relaxarea coronarelor spastice în angina vasospastică și îmbunătățirea aprovizionării cu sînge a teritoriilor miocardice ischemice, în angina cronică stabilă și în angina instabilă (tabelul VI).

TABELUL VI

MODIFICAREA DIFERENȚIATĂ A FACTORILOR CARE CONTROLEAZĂ CONSUMUL ȘI APROVIZIONAREA CU OXIGEN A MIOCARDULUI PRIN VERAPAMIL (V), DILTIAZEM (D) ȘI NIFEDIPINĂ (N), ÎN CONDIȚII CLINICE

Tensiune sistolică ventriculară ↓N>V>D	→	Consum de oxigen de către miocard
Frecvența cardiacă ↓V>D	→	
Contractilitate miocardică ↓V>N>D	→	
Flux coronarian ↑N>V>D>	→	Aprovizionare cu oxigen a miocardului

La bolnavii cu *angină vasospastică*, BlCa realizează profilaxia crizelor și împiedică spasmul arterial coronarian provocat prin injectarea intravenoasă de ergometrină în doze mici. În *angina cronică stabilă* beneficiul terapeutic se traduce prin scăderea frecvenței crizelor anginoase, micșorarea consumului de nitroglicerină per lingual și mărirea rezistenței la efort — crește timpul pînă la apariția deprimării segmentului ST și pînă la declanșarea durerilor anginoase, crește durata totală a efortului.

Numeroase studii controlate au dovedit eficacitatea verapamilului, nifedipinei și diltiazemului. Verapamilul, în doză de 240—480 mg/zi, a scăzut în medie cu 43% frecvența crizelor anginoase și a crescut cu 35% toleranța la efort în cazul bolnavilor cu angină stabilă și s-a arătat la fel de eficace sau ceva mai eficace decît betablocantele adrenergice. Beneficiile terapeutice realizate prin nifedipină în angina vasospastică sînt comparabile cu cele realizate prin izosorbiddinitrat. Evaluarea de durată a eficacității nifedipinei (40—120 mg/zi) și izosorbiddinitratului (în aceleași doze), față de placebo, la bolnavi cu angină cronică stabilă, a arătat un răspuns terapeutic similar; nifedipina, dar nu nitratul, a realizat o scădere semnificativă a produsului frecvență cardiacă-presiune sistolică; reacțiile adverse — îndeosebi cefaleea — au fost mai puțin importante pentru nifedipină. Diltiazemul este de asemenea eficace, atît în angina vasospastică, cît și în cea stabilă. Un studiu comparativ a arătat că efectul de creștere a toleranței la efort a fost mai mare pentru 120 mg diltiazem decît pentru 100 mg propranolol. În condițiile tratamentului cronic s-au obținut rezultate superioare cu doze relativ mari de diltiazem (240 mg/zi sau mai mult).

Scanned with OKEN Scanner

Nifedipina în doză mare, per lingual, adăugată tratamentului anterior la bolnavi cu angină cronică stabilă severă, care nu poate fi controlată prin asociația nitrați organici-blocante betaadrenergice în doze maxime tolerate, realizează un plus de beneficiu terapeutic. Ischemia indusă prin efort este micșorată, în condițiile ameliorării performanței ventriculului stîng: scăderea fracției de ejecție la efort este mai mică, crește durata efortului, limitarea efortului de către durerea anginoasă survine la un număr mai mic de bolnavi; necesarul de oxigen al miocardului nu este influențat semnificativ, dovadă lipsa modificării produsului frecvență cardiacă-presiune sistolică.

Ca indicații terapeutice, Bl Ca, alături de nitrații organici, sînt medicamente de primă alegere în angina vasospastică, deoarece au acțiune vasodilatatoare coronariană. În angina cronică stabilă ele reprezintă o alternativă a izosorbiddinitratului sau a betablocantelor, avînd o eficacitate asemănătoare. Pentru nifedipină se recomandă la început cîte 10 mg oral sau per lingual de 3 ori/zi, crescînd, la nevoie, pînă la 20 mg de 4—6 ori/zi (calea per linguală asigură o acțiune mai rapidă, dar de durată ceva mai scurtă); în cazul preparatelor retard, se administrează cîte 20 mg de 2 ori/zi (la 12 ore), crescînd, la nevoie, pînă la 40 mg de 2 ori/zi. Verapamilul se administrează oral, 80—160 mg de 3 ori/zi, iar diltiazemul 60—120 mg de 3 ori/zi (se începe cu doza mică).

Terapia în trepte cu cele 3 categorii de medicamente — nitrați organici, blocante betaadrenergice, blocantele canalelor calciului — poate fi avantajoasă, dar nu a fost stabilită o formulă standard de secvențialitate — de exemplu la început nitratul, apoi adăugarea betablocantului, apoi a BlCa, sau la început Bl Ca ori un betablocant, apoi nitratul organic și la sfîrșit unul din primele 2. Folosirea asociată a celor 3 medicamente, în doze maxime tolerate, este utilă în cazurile grave, care nu pot beneficia de revascularizare chirurgicală a miocardului, din cauza unei boli extracardiace prohibitive sau a afectării multiple a coronarelor.

Utilitatea Bl Ca în infarctul acut de miocard este controversată. Nifedipina, administrată după primele 2 zile ale episodului acut, timp de cîteva luni, provoacă diminuarea rezistenței periferice și scăderea presiunii arteriale pulmonare; diltiazemul scade frecvența și indicele cardiac, fără să modifice rezistența periferică. Timpul nu a permis încă efectuarea unor studii de durată concludente, care să evalueze riscul unui nou infarct și influențarea mortalității prin Bl Ca la această categorie de bolnavi. Se apreciază că administrarea nifedipinei este rațională la persoanele cu infarct miocardic și dureri anginoase rezistente la nitrații organici și blocantele betaadrenergice.

4.2. Proprietățile antiaritmice și indicațiile în aritmiile ectopice

Verapamilul și *diltiazemul*, care *deprimă nodul sinusal* și *nodul atrioventricular*, sînt *antiaritmice cu spectru îngust*, incluse în ultima din cele 4 grupe ale clasificației Vaughan-Williams. Ele cresc funcția de frînă a nodului atrioventricular și pot opri procesul de reintrare pe căile normale și pe cele accesorii. Nifedipina nu are practic proprietăți antiaritmice.

Verapamilul sau diltiazemul sînt medicamente de primă alegere pentru suprimarea *tahicardiei paroxistice supraventriculare* prin reintrare atrioventriculară sau de tip Wolf-Parkinson-White. De asemenea, reduc frecvența

Scanned with OKEN Scanner

ventriculară în *fibrilația* sau *flutter*-ul *atrial*. În acest scop se folosește îndeosebi verapamilul, care se introduce intravenos, 10 mg în decurs de 5—10 minute, repetînd eventual după 30 minute. Pentru prevenirea recurențelor de tahicardie paroxistică supraventriculară se administrează oral 40—120 mg de 3 ori/zi (începînd cu doza mică și crescînd, după nevoie).

Un studiu clinic controlat la bolnavi cu tahicardie paroxistică atrială a arătat o rată de conversie la ritmul sinusal de 79% (pentru doze de verapamil pînă la 10 mg, în injecție intravenoasă). Administrat oral (480 mg/zi), în condiții cronice, la bolnavi cu episoade frecvente de tahicardie paroxistică atrială, verapamilul a realizat o reducere cu 60% a duratei episoadelor și cu 94% a numărului de cardioversiuni necesare. În fibrilația atrială, medicamentul a reușit să controleze ritmul ventricular într-o proporție de pînă la 90%, dar a realizat conversia la ritm sinusal la mai puțin de 10% din bolnavi.

Eficacitatea verapamilului în aritmiile ventriculare este controversată. Au fost semnalate unele beneficii în tratamentul și profilaxia tahicardiei ventriculare, la bolnavii cu angină vasospastică.

4.3. Proprietățile antihipertensive și indicațiile în boala hipertensivă

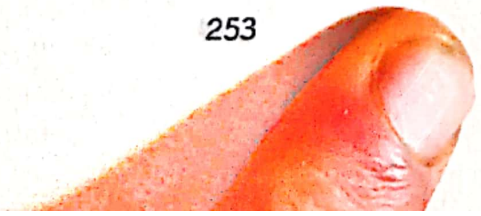
BlCa sînt capabile să scadă presiunea arterială crescută în boala hipertensivă. Administrarea de nifedipină timp de 3 săptămîni, la persoane cu hipertensiune arterială esențială, a determinat scăderea presiunii arteriale în clino- și ortostatism, cu diminuarea evidentă a rezistenței periferice totale, fără modificarea frecvenței cardiace și cu o ușoară mărire a debitului-bătaie (tabelul VII); volumul plasmatic, filtrarea glomerulară, nivelul aldosteronului și activitatea reninică a plasmei nu au fost influențate, concentrația plasmatică a catecolaminelor a crescut. Efectul verapamilului este asemănător, dar creșterea concentrației catecolaminelor în plasmă apare numai la dozele mari. Se apreciază că dozele echiactive pentru nifedipină și verapamil sînt de 10 mg de 3 ori/zi, respectiv 80 mg de 3 ori /zi.

BlCa sînt folosite în *tratamentul hipertensiunii esențiale*, ca monoterapie sau în cadrul schemelor în trepte, ca al doilea sau al treilea medicament. Dozele recomandate pentru nifedipină sînt de 10 mg de 3 ori/zi (la nevoie se poate crește la 20 mg de 3 ori/zi), în administrare orală; în cazul preparatelor retard se recomandă 20 mg de 2 ori/zi (crescînd eventual la dublu); în crizele hipertensive se administrează per lingual 10 mg. Verapamilul se admi-

TABELUL VII

CARACTERISTICILE EFECTULUI ANTIHIPERTENSIV AL NIFEDIPINEI (TRATAMENT CRONIC)

Presiunea arterială medie: scăzută.
Frecvența cardiacă: practic nemodificată.
Debitul cardiac: ușor crescut.
Rezistența periferică totală: scăzută.
Volumul plasmatic: nemodificat.
Filtrarea glomerulară: nemodificată.
Aldosteronul în plasmă: nemodificat.
Acțiunea reninică plasmatică: nemodificată.
Catecolaminele în plasmă: crescute.



Scanned with OKEN Scanner

nistrează oral, 80—160 mg de 3 ori/zi. În cazul diltiazemului, tratamentul se începe cu 30 mg de 3 ori/zi, oral, în formele ușoare și 60 mg de 3 ori/zi, în cele severe, crescînd, după nevoie, pînă la cel mult 120 mg de 3 ori/zi.

Alegerea unuia sau altuia dintre Bl Ca este în funcție de situația clinică — de exemplu în urgențele hipertensive se preferă nifedipină per lingual, în hipertensiunea arterială însoțită de tulburări de ritm este de ales verapamilul sau diltiazemul, în hipertensiunea cu angină vasospastică este mai avantajoasă nifedipina; atunci cînd există un deficit de pompă cardiacă sau tulburări de conducere atrioventriculară trebuie evitat verapamilul.

4.4. Alte indicații în afecțiuni cardiovasculare

Cardiomiopatia hipertrofică poate beneficia de tratamentul cu BlCa, ca alternativă a blocantelor betaadrenergice. Eficacitatea terapeutică a verapamilului, diltiazemului sau nifedipinei este atribuită deprimării miocardului și vasodilatației, care permit ventriculului stîng hipertrofic să funcționeze corect; este posibilă și o intervenție etiopatogenică, luînd în considerație ipoteza intervenției calciului și a spasmelor coronarelor mici în producerea bolii.

Administrarea Bl Ca determină scăderea contracției excesive a ventriculului stîng și micșorează obstrucția la ejecție; creșterea distensibilității peretelui favorizează diastola, perioada de relaxare izometrică și de umplere a ventriculului crește. Clinic, se observă atenuarea simptomatologiei caracteristice, odată cu sporirea capacității de efort. Tratamentul cronic permite uneori reducerea hipertrofiei.

Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă o altă indicație. BlCa scad atît presiunea precapilară, datorită acțiunii vasodilatatoare la nivelul arteriolelor pulmonare, cît și presiunea postcapilară, datorită vasodilatației sistemice, cu micșorarea rezistenței periferice totale și a postsarcinii. Verapamilul, administrat la bolnavii cu hipertensiune pulmonară secundară bronhopneumopatiei cronice obstructive sau cu hipertensiune pulmonară primară, determină micșorarea presiunii arteriale pulmonare medii și a rezistențelor pulmonare, cu o ușoară creștere a debitului cardiac; ventilația pulmonară se îmbunătățește, de regulă.

Insuficiența cardiacă, care răspunde la medicația vasodilatatoare (adăugată tonicardiacelor și diureticelor), se pretează și la tratamentul cu BlCa, mai ales cu nifedipină. Administrarea de nifedipină în acut (20 mg sublingual), la bolnavii cu funcție deficitară a ventriculului stîng, a influențat favorabil presiunea telediastolică în ventriculul stîng și fracția de ejecție. În insuficiența cardiacă cronică, medicamentul a scăzut semnificativ presiunea arterială sistemică și presiunea capilară pulmonară, cu mărirea indexului cardiac și reducerea postsarcinii.

Efectul favorabil al nifedipinei în insuficiența cardiacă se datorează arteriolodilatației, cu scăderea consecutivă a impedanței la ejecție și micșorarea tensiunii peretelui ventricular, respectiv a postsarcinii, ceea ce ușurează golirea ventriculului și duce la creșterea debitului cardiac.

Afecțiunile vasculare spastice, de felul sindromului Raynaud sau al spasmelor vasculare cerebrale, răspund uneori la tratamentul cu BlCa, mai ales cu nifedipină și celelalte dihidrochinidine vasodilatatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea în anumite cazuri de migrenă este atribuită tot modificărilor vasculare. Nimodipina, o dihidropiridină cu acţiune vasodilatatoare cerebrală, este Bl Ca de ales în stările de ischemie cerebrală. Flunarizina este de asemenea utilă pentru combaterea ischemiei cerebrale, ca şi în tratamentul migrenei; ea acţionează prin protejarea celulelor ischemice faţă de agresiunea calcică.

4.5. Indicaţii diverse

Acţiunea de relaxare a altor muşchi netezi decît cei vasculari face actualmente obiectul unor studii clinice pentru a stabili valoarea terapeutică a Bl Ca în *astmul bronşic*, *acalazie*, *colonul iritabil*, *colicile ureterale*, *vezica urinară iritabilă*, *dismenoree*, *travaliul precoce*. Rezultatele semnalate pînă în prezent nu sînt concludente (tabelul VIII).

TABELUL VIII

DOZELE UZUALE, EVOLUŢIA EFECTULUI ÎN TIMP, INDICAŢIILE ŞI REACŢIILE ADVERSE PENTRU PRINCIPALELE BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

		Verapamil	Diltiazem	Nifedipină
Dozele uzuale		i.v. 10 mg (75—150 mcg/kg) oral: 80—160 mg la 8 ore	oral: 60—90 mg la 8 ore i.v.: 10 mg (75—150 mcg/kg)	oral: 10—40 mg la 8 ore per ling.: 10—20 mg i.v.: 3—10 mcg/kg
Evoluţia efectului	debut	i.v.: <1,5 min. oral: 0,5—2 ore	oral: 10—30 min. i.v.: <3 min.	oral: <20 min. per ling.: <3 min. i.v.: <1 min.
	maxim	oral: 2—3 ore	oral: 30 min.	oral: 1—2 ore
	durata	i.v.: 6 ore oral: 8 ore	oral: 6—8 ore	oral: 6—8 ore
Indicaţii		angină pectorală aritmii hipertensiune arterială esenţială	angină pectorală aritmii hipertensiune arterială esenţială	angină pectorală hipertensiune arterială esenţială
Reacţii adverse		constipaţie ameţeli, cefalee, hipotensiune, edeme, bloc AV, bradicardie, insuficienţă cardiacă	edeme, cefalee, ameţeli, greaţă, bradicardie, bloc AV, creşterea enzimelor hepatice, nevrită periferică	ameţeli, cefalee, congestia pielii, edeme periferice, hipotensiune, greaţă, slăbiciune musculară, nervozitate, tulburări de somn

5. Reacţiile adverse, precauţiile şi contraindicaţiile tratamentului cu blocante ale canalelor calciului

Reacţiile adverse produse de BlCa sînt datorate, în majoritate, extinderii în domeniul toxic a consecinţelor acţiunilor lor farmacodinamice. *Deprimarea excesivă a miocardului* poate fi cauză de *bradicardie sinusală marcată*, *bloc atrioventricular*, *decompensare*, stop cardiac. Aceste fenomene survin rareori dacă Bl Ca se folosesc corect, ţinînd seama de contraindicaţii. *Vasodilataţia* poate fi cauză de *hipotensiune arterială* şi *edeme*.

Scanned with OKEN Scanner

Verapamilul, administrat oral și folosit în mod judicios, este bine suportat. Diferitele reacții adverse sînt relativ rare și, de regulă, minore. Fenomenele nedorite legate de acțiunea vasodilatatoare — amețeli, cefalee, hipotensiune, edeme — au o frecvență de 1—3%. Blocul atrioventricular sever, bradicardia marcată, insuficiența cardiacă au fost semnalate la circa 1% din bolnavi. Constipația este mai frecventă (6%), greața și disconfortul abdominal, mai mare. Riscul fenomenelor nedorite cardiace, grave, este relativ mare în condițiile injectării intravenoase; deși rar (la mai puțin de 1% din cazuri), se poate produce tahicardie sau chiar fibrilație ventriculară (la bolnavii cu tahiaritmii supraventriculare și sindrom W.P.W.) bradicardie extremă, chiar asistolie, hipotensiune marcată. De aceea, injecțiile intravenoase trebuie făcute lent și cu multă prudență; la început este recomandabil ca tratamentul să se facă avînd la dispoziție mijloace de monitorizare cardiocirculatorie și de resuscitare. Insuficiența cardiacă, moderată sau gravă, blocul atrioventricular avansat (gradul II sau III) și boala nodului sinusal (cu excepția purtătorilor de stimulator electronic), flutterul sau fibrilația atrială cu sindrom W.P.W., hipotensiunea marcată (presiune sistolică sub 90 mm Hg) și șocul cardiogen reprezintă contraindicații. În caz de disfuncție ventriculară ușoară, administrarea trebuie făcută cu prudență și numai dacă deficitul de pompă este sub control digitalic.

Diltiazemul este, în general, mai bine suportat. Efectul deprimant asupra funcției ventriculului stîng este slab. Dintre reacțiile adverse sînt mai uzuale edemele, cefaleea, amețelile, greața (frecvență 1,5—2,5%); bradicardia marcată și blocul atrioventricular survin mai rar (la circa 1% din bolnavi); sînt posibile creșteri ale enzimelor hepatice și fenomene de nevrită periferică (1%). Boala nodului sinusal, blocul atrioventricular avansat, hipotensiunea arterială maximă mai mică de 90 mm Hg contraindică medicamentul.

Nifedipina are avantajul că nu deprimă practic nodul sinusal și conducerea atrioventriculară, putînd fi folosită în prezența bradicardiei și a blocului de gradul I. Incidența reacțiilor adverse este mai mare decît pentru verapamil și diltiazem, din cauza acțiunii vasodilatatoare marcate și a stimulării simpatice reflexe. Amețelile, cefaleea, congestia pielii, edemele periferice sînt frecvente (10% sau mai mult), ca și hipotensiunea ortostatică (survine la circa 5% dintre bolnavi). Alte fenomene nedorite, frecvente sau relativ frecvente, sînt: greață (10%), diaree sau constipație, slăbiciune musculară, nervozitate, tulburări de somn (la mai puțin de 2% din cazuri).

Unii bolnavi prezintă agravarea simptomelor anginoase la începutul tratamentului cu nifedipină sau atunci cînd se cresc dozele, situație care contraindică medicamentul. Asemenea răspunsuri sînt atribuite micșorării presiunii de perfuzie în coronare, secundar scăderii presiunii diastolice, sau creșterii reflexe a frecvenței cardiace, cu mărirea consecutivă a consumului de oxigen al miocardului.

Au fost semnalate creșteri ale frecvenței crizelor anginoase și micșorarea rezistenței la efort la bolnavii cu angină spastică, după oprirea bruscă a tratamentului îndelungat cu nifedipină sau verapamil. Fenomenele de abstinență nu au putut fi dovedite la bolnavii cu angină cronică stabilă.

Toate blocantele calciului pot fi folosite, fără dezavantajele cunoscute pentru blocantele betaadrenergice și pentru diferitele antihipertensive, la bolnavii cu astm bronșic și la cei cu afecțiuni vasculare periferice. Utilizarea

Scanned with OKEN Scanner

la femei în timpul alăptării, la persoanele în vîrstă, la hepatici, la renali şi la diabetici presupune discernămînt în alegerea medicamentului şi prudenţă atunci cînd există riscuri.

Verapamilul, administrat *mamelor care alăptează*, trece în lapte şi poate fi cauză de anumite reacţii adverse la sugari — deprimare cardiovasculară, afectare hepatică prin hipersensibilizare; de aceea, medicamentul trebuie evitat. Diltiazemul şi nifedipina nu au fost studiate în această privinţă.

La bătrîni, metabolizarea hepatică deficitară a BlCa creşte riscul de acumulare; se recomandă începerea tratamentului cu doze mici şi creşterea lent-progresivă a acestora. În cazul verapamilului, doza iniţială trebuie să fie cu cel puţin 50% mai mică decît cea obişnuită. Pentru diltiazem şi nifedipină, doza trebuie redusă cu circa 25%, la bătrînii care depăşesc vîrsta de 70 de ani.

Insuficienta metabolizare a BlCa la *hepatici* face ca bioinactivarea acestora să fie redusă; intervine, de asemenea, micşorarea proporţiei de fixare de proteinele plasmatice. *Clearance*-ul verapamilului scade pînă la jumătate, timpul de înjumătăţire este prelungit pînă la de 3—4 ori valoarea obişnuită, iar biodisponibilitatea creşte la mai mult de dublu (în cazul administrării orale), la bolnavii cu ciroză; variaţiile individuale sînt mari. În consecinţă, doza iniţială de verapamil trebuie redusă la 1—3 mg pentru injectarea intravenoasă, iar cea orală la 80—120 mg/zi, sub control strict. Pentru diltiazem şi nifedipină se recomandă reducerea cu 30—40% a dozelor iniţiale.

La bolnavii cu *insuficienţă renală* se produce o scădere semnificativă a volumului aparent de distribuţie, a *clearance*-ului total şi a *clearance*-ului renal al verapamilului. Acest medicament trebuie evitat la renali sau folosit în doze mici, în funcţie de *clearance*-ul creatininei. Afecţiunile renale nu modifică cinetica nifedipinei, dar cresc reactivitatea la acţiunile sale, de aceea dozarea necesită prudenţă. Pentru diltiazem nu este necesară ajustarea dozei.

La diabetici folosirea verapamilului şi diltiazemului nu pune prolbeme deosebite. În cazul nifedipinei există semnalări, neconfirmate, care arată micşorarea toleranţei la glucoză şi reducerea secreţiei de insulină la diabetici, ceea ce impune prudenţă, atunci cînd se începe tratamentul cu acest medicament.

6. Interacţiunile medicamentoase

Atît BlCa, cît şi *blocantele betaadrenergice* deprimă nodul sinusal şi pot provoca bradicardie, prelungesc conducerea atrioventriculară, pînă la bloc, şi deprimă miocardul contractil, mergînd, la unii bolnavi pînă la insuficienţa ventriculului stîng (tabelul IX). Verapamilul este cel mai activ în această privinţă, de unde riscuri crescute cînd se asociază cu betablocantele. Asemenea asociaţie trebuie evitată sau folosită cu multă grijă, după caz. Verapamilul şi betablocantele nu trebuie injectate intravenos în acelaşi timp, iar administrarea orală necesită prudenţă deosebită şi reducerea la jumătate a dozei de betablocant. La bolnavii cu risc asociaţia este contraindicată. Aceleaşi precauţii sînt valabile şi pentru alte *deprimante miocardice*, de felul

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IX

CÎTEVA INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ALE BLOCANTELOR CANALELOR CALCIULUI, RELEVANTE CLINIC

Medicamentele care interacționează		Consecințele interacțiunii	Mecanismul interacțiunii
Verapamil și, în măsură mai mică, diltiazem	blocante betaadrenergice și alte deprimante miocardice	risc crescut de bradicardie marcată. bloc AV și insuficiență cardiacă	sumarea acțiunilor de deprimare a nodului sinusal, nodului AV și miocardului contractil
Verapamil și, în măsură mai mică, diltiazem	digoxină	risc crescut de reacții toxice la digoxină	micșorarea clearance-ului digoxinei și a volumului aparent de distribuție
Verapamil, diltiazem, nifedipină	cimetidină	risc crescut de reacții toxice la blocantele canalelor calciului	micșorarea clearance-ului hepatic al blocantelor canalelor calciului

chinidinei, procainamidei sau disopiramidei. Asocierea diltiazemului cu betablocantele prezintă pericol mai mic (diltiazemul este mai puțin deprimant pentru funcția ventriculului stîng), dar implică, de asemenea, prudență. Asocierea nifedipinei cu betablocantele, avantajoasă la bolnavii cu angină pectorală, nu poartă riscuri sporite de deprimare a inimii.

Administrarea de verapamil în timpul tratamentului cu *digoxină* poate favoriza dezvoltarea de reacții toxice la medicamentul tonicardiac. Cercetări farmacocinetice au arătat o creștere semnificativă a nivelului plasmatic al digoxinei. În condițiile tratamentului cu verapamil 240 mg/zi, concentrația glicozidului a crescut cu 69% într-unul din studii și de la 0,76 la 1,31 ng/ml într-altul; nivelul maxim a fost obținut după o săptămînă de la începerea administrării BlCa și a revenit la valoarea martor după 2 săptămîni de la ultima doză. Această interacțiune este atribuită micșorării *clearance*-ului renal și nerenal al digoxinei și scăderii volumului său de distribuție. Pentru a evita reacțiile toxice, se recomandă reducerea dozei de tonicardiac la jumătate și controlul repetat al concentrației sale plasmatice. Diltiazemul diminuează *clearance*-ul total al digoxinei (mai puțin pe cel renal) și îi prelungește timpul de înjumătățire. Asocierea la bolnavi cu niveluri plasmatice de glicozid depășind 1,5 ng/ml trebuie făcută cu multă prudență sau evitată; la nevoie se reduce doza de tonicardiac. În privința nifedipinei, majoritatea cercetărilor arată neinfluențarea concentrației digoxinei. Se recomandă, totuși, controlul nivelului plasmatic al glicozidului și reducerea dozei, dacă acesta crește.

Administrarea concomitentă de *cimetidină* și BlCa mărește riscul reacțiilor toxice la acestea. Fenomenul este datorit reducerii fluxului sanguin hepatic și inhibării enzimelor oxidative microzomiale hepatice de către cimetidină, cu diminuarea procesului de epurare a BlCa. Cimetidina mărește biodisponibilitatea verapamilului administrat oral și îi prelungește timpul de înjumătățire. În cazul nifedipinei, a fost semnalată o reducere semnificativă a *clearance*-ului plasmatic. În general, se recomandă ca atunci cînd se asoci-

Scanned with OKEN Scanner

ază cu cimetidina, doza inițială de BlCa să fie jumătate din cea obișnuită, iar creșterea dozei să fie făcută treptat și cu atenție; la apariția reacțiilor adverse caracteristice, doza trebuie redusă. Asocierea BlCa cu ranitidina nu pune probleme deosebite.

Bibliografie selectivă

BRAUNWALD E. — Mechanisms of action of calcium-channel-blocking agents, New Engl. J. Med., 1982, 307, 1 618.

BRUCKNER I. — Medicația blocantă a canalului calciului în bolile cardiovasculare, Viața Med., 1985, 32, 10, 465.

BUTLER M., ROWLAND E., KRIKLER D. — Hemodynamic effects of nifedipine given alone and in combination with atenolol in patients with impaired left ventricular function, Amer. J. Cardiol., 1985, 55, 12, p. 15.

CARP C. (MODERATOR), APETREI E., COTOI S., GRIGORE R., NEGOIȚĂ C., OPRIAN O., PETLESCU R., VLAICU R. — „Blocanții canalelor de calciu în tratamentul bolilor cardiovasculare" (masă rotundă), Consfătuirea de Cardiologie, Galați, octombrie 1986, p. 131—153.

CUPARENCU B. — Antagoniștii calciului, Clujul Med., 1985, 53, 4, 327 și 1986, 59, 1, 7.

DUCHÈNE-MARULLAZ P. — Les antagonistes calciques, Angiologie, 1984, 36, 5, 185.

DUCHÈNE-MARULLAZ P. — Le verapamil: effets anti-angineux, Thérapie, 1984, 39, 2, 153.

EVANS M.G.. OLANOFF L.S., HURWITZ G. și colab. — Use of nifedipine as an adjunct to current antihypertensive therapy, Arch. Intern. Med., 1984, 134, 985.

FELDMAN R.D. — Cardiovascular drugs, in SPECTER R., The scientific basic of clinical pharmacology, p. 251—306, Little, Brown, Boston, 1986.

FLECKENSTEIN A. — Calcium antagonism in heart and smooth muscle, Wiley, New York, 1983.

FLECKENSTEIN A., FREY M., ZORN J., FLECKENSTEIN-GRÜN G., — Experimental basis of the long-term therapy of arterial hypertension with calcium antagonists, Amer. J. Cardiol., 1985, 56, 5.

GODFRAIND T., ALBERTINI A., PAOLETTI R. (eds.) — Calcium modulators: Proceedings of an international symposium on calcium modulators, Venice, June 1982, Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982.

GOTLIEB S.O., GERSTENBLITH G. — Safety of acute calcium antagonist withdrawal: studies in patients with instable angina withdrawn from nifedipine, Amer. J. Cardiol., 1985, 55, 12, 27.

GOULD B.A., HORNUNG R.S., MANN S. și colab. — Nifedipine or verapamil as sole treatment of hypertension, Hypertension, 1983, 5, suppl. 2, 91.

GOZARIU L. — Receptorii și transportatorii de calciu, Clujul Med., 1984, 1, 7.

KATZUNG B.G., CHATTERJEE K. — Vasodilators and the treatment of angina pectoris, în: Katzung B.G. (ed.), Basic and clinical pharmacology, ed. II-a, p. 128—142 Lange, Los Altos, California, 1984.

LIANG C.-S., COPLIN B., WELLINGTON K. — Comparison of antianginal efficacy of nifedipine and isosorbide dinitrate in chronic stable angina, Amer. J. Cardiol., 1985, 55, 12, 96.

MULESAN G., AGABITI-ROSEI E., CASTELLANO M. și colab. — Antihypertensive and humoral effects of verapamil and nifedipine in essential hypertension, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1982, suppl. 3, 325

NESTO R.W., WHITE H.D., GANZ P. și colab. — Addition of nifedipine to maximal beta-blocker-nitrate therapy, Amer. J. Cardiol., 1983, 55, 12, 3.

OLIVARI M., BARTORELLI C., POLESE A. și colab. — Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent, Circulation, 1979, 59, 1 056.

O'ROURKE R.A. — Rationale for calcium entry-blocking drugs in system hypertension complicated by coronary artery disease, Amer. J. Cardiol., 1985, 56, 34.

Scanned with OKEN Scanner

Implicații cardiace în colagenoze

A. GEAVLETE

Cu toate imperfecțiunile sale, termenul de colagenoză rămîne cel mai des folosit de către majoritatea autorilor. Noțiunea de colagenoză a fost introdusă în terminologia medicală de către Klemperer în anul 1941. Dacă termenul de colagenoză nu corespunde unei definiții precise și exclude noțiunea fiziopatologică, el își păstrează încă utilitatea practică.

În fond, nu este vorba de o problemă de termen, ceea ce este demn de reținut fiind datele pe care le-au adus cercetările de histopatologie și imunologie din ultimii ani. S-a demonstrat în mod practic existența legăturilor care unesc aceste boli cu fenomenele alergice, afecțiunile virale și uneori chiar cu neoplaziile.

Legătura acestui grup de boli este leziunea histopatologică, cu degenerescența substanței intercelulare sau substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. Degenerescența fibrinoidă caracteristică colagenozelor se întîlnește în grade variabile, ducînd bineînțeles la necroza fibrinoidă. Trebuie de la început precizat că această definiție histopatologică este departe de a cuprinde ansamblul manifestărilor acestor maladii.

Manifestările cardiace în aceste boli sînt uneori revelatoare sau cel mai adesea sînt secundare, punînd probleme deosebite din punct de vedere cardiologic. Pentru unele cazuri cu asemenea manifestări, prognosticul bolii este în funcție de boala de bază.

Terapeutica acestor boli, actualmente eficace într-un număr de cazuri, cu excepția sclerodermiei difuze progresive, este de cele mai multe ori îngreunată de apariția acestor complicații cardiace. Dacă colagenozele au numeroase caractere comune, în gravitatea lor de multe ori sînt imprecise, întîlnindu-se așa-numitul „sindrom de încălecare", (colagenoze mixte, colagenoze intricate); ele păstrează totuși în majoritatea cazurilor un tablou clinic mai ușor de identificat.

Modificările tisulare sînt prezentate în tabelul I.

În majoritatea cazurilor, leziunile vasculare domină tabloul clinic și influențează prognosticul bolii.

Colagenozele erau considerate pînă nu demult boli cu evoluție spontană severă și cu un tratament ineficace. Corticoterapia, imunosupresivele și antimalaricele de sinteză au schimbat mult evoluția și durata de viață în aceste boli. Comparînd leziunile vasculare din diferite colagenoze, se pot constata unele asemănări: necroză fibrinoidă a peretelui, proliferarea intimei, difuziunea procesului angeitic etc.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

MODIFICĂRILE TISULARE ÎN COLAGENOZE (după Dubois, 1976) ȘI LEZIUNI CARACTERISTICE ALE CÎTORVA BOLI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Denumirea	Boala lupică	Poliartrita reumatoidă (P.R.)	Reumatism articular acut (R.A.A.)	Scleroză sistemică progresivă	Periarterită nodoasă (P.A.N.)
Leziune specifică	Corpusculi hematoxilinici	Granuloame reumatoide	Noduli Aschoff		
Creșterea fibrinogenului	++	++	++	?+	++
Compoziția fibrinogenului	?+	−+	−	.....	.....
Gamaglobulină	+	+	?+	?+	+
Complement	+	?+	+	.....	?+
Acid mucopolizaharidic	?+	?+	+	−	?+
Frecvente granuloame	±	++	++	±	+
Pericardite	++	+	++	−	−
Miocardite	+	+	++	−	−
Endocardite	+	±	++	−	−
Arterite	++	+	+	+	++
Flebite	±	−	±	−	−
Leziune pleurală	++	++	±	−	−
Pneumonie interstițială	−	±	−	−	−
Leziuni la articulații	−	±	−	−	−
Leziune sinovială	++	++	±	+	++
Leziune musculară	++	++	±	+	++
Limfadenopatie	+	++	−	−	−
Leziune splenică	++	++	−	−	+
Leziune glomerulară	++	±	−	−	−

Leziunile vasculare pledează în favoarea autonomiei colagenozelor; semnele clinice și biologice sugerează însă o înrudire între ele.

Celelalte denumiri ale colagenozelor ca vascularita difuză, boala complexelor imune, boala sistemică nu clarifică nici ele multiplele probleme etiopatogenice ale acestui grup de boli.

Astfel, ni se pare logic să prezentăm pentru fiecare din aceste boli mai întîi manifestările cardiace, deoarece altfel am risca să facem unele confuzii, într-un domeniu foarte complex.

Vom prezenta deci implicațiile cardiace din boala lupică sau lupusul eritematos diseminat (LED), periarterita nodoasă (PAN), sclerodermia sistemică progresivă (SSP), dermatopolimiozita și policondrita atrofiantă.

Lupusul eritematos diseminat (LED) sau boala lupică (BL)

Manifestările cardiace sînt în ansamblu un simptom major al bolii lupice, ocupînd locul 3 după starea febrilă și durerile articulare.

LED ocupă un loc privilegiat în cadrul colagenozelor, deoarece diagnosticul bolii se pune pe unele criterii clinico-biologice relativ specifice. Este o boală sistemică, interesează cu predominanță sexul feminin (în 85% din

cazuri), are evoluție cronică; implicațiile cardiovasculare în LED fac parte din criteriile de diagnostic A.R.A. (tabelul II).

În 1982, criteriile A.R.A. din 1971 au fost revizuite în scopul de a încorpora noile achiziții în domeniul imunologiei și de a îmbunătăți clasificarea bolii. Astfel, criteriile revizuite includ anticorpii antinucleari fluorescenți, precum și anticorpii anti-ADN nativ și anti-SM. Alte modificări, aduse criteriilor inițiale constau în faptul că unele criterii referitoare la același organ au fost comasate într-unul singur. Fenomenul Raynaud și alopecia nu au fost incluse în criteriile revizuite, din cauza slabei specificități și sensibilități; s-a menționat și celula LE care are un grad de specificitate. Noile criterii au o sensibilitate și specificitate foarte mare (96%) după testarea între grupul de pacienți de control și grupul bolnavilor cu LED, datele fiind culese din 18 clinici de pe teritoriul S.U.A. Prin comparație cu criteriile din 1971, cele revizuite în 1982 arată o îmbunătățire substanțială în sensibilitate și specificitate.

Din cele 11 criterii, 4 sînt necesare pentru a putea diagnostica boala.

Evoluția bolii lupice este foarte variabilă, fiind în funcție de cînd s-a pus diagnosticul, forma clinică de boală, sex, vîrstă. Un studiu efectuat pe un lot de bolnavi lupici își sintetizează concluziile prezentate în fig. 1.

Cercetarea unui lot de 124 de bolnavi a arătat o supraviețuire de 88,7% de 5 ani și de 79,3% de 10 ani (fig. 2).

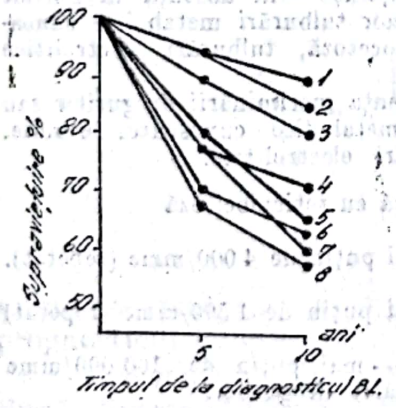


Fig. 1 — Supraviețuirea bolnavilor de boală lupică.

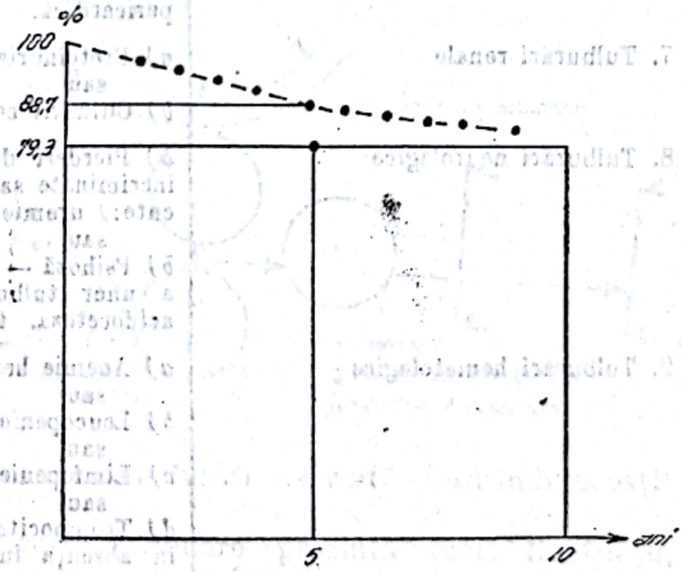


Fig. 2 — Cercetarea supraviețuirii unui lot de 124 de bolnavi lupici.

Factorii etiopatogenici în boala lupică sînt multipli: ei nu sînt cunoscuți în totalitate, ceea ce creează multe probleme, atît în privința tratamentului, cît și a prognosticului. În figura 3 se face o prezentare sintetică a factorilor etiopatogenici din boala lupică.

Atingerea renală, a sistemului nervos și implicațiile cardiovasculare influențează, desigur, prognosticul. Corticoterapia, aplicată în mod riguros,

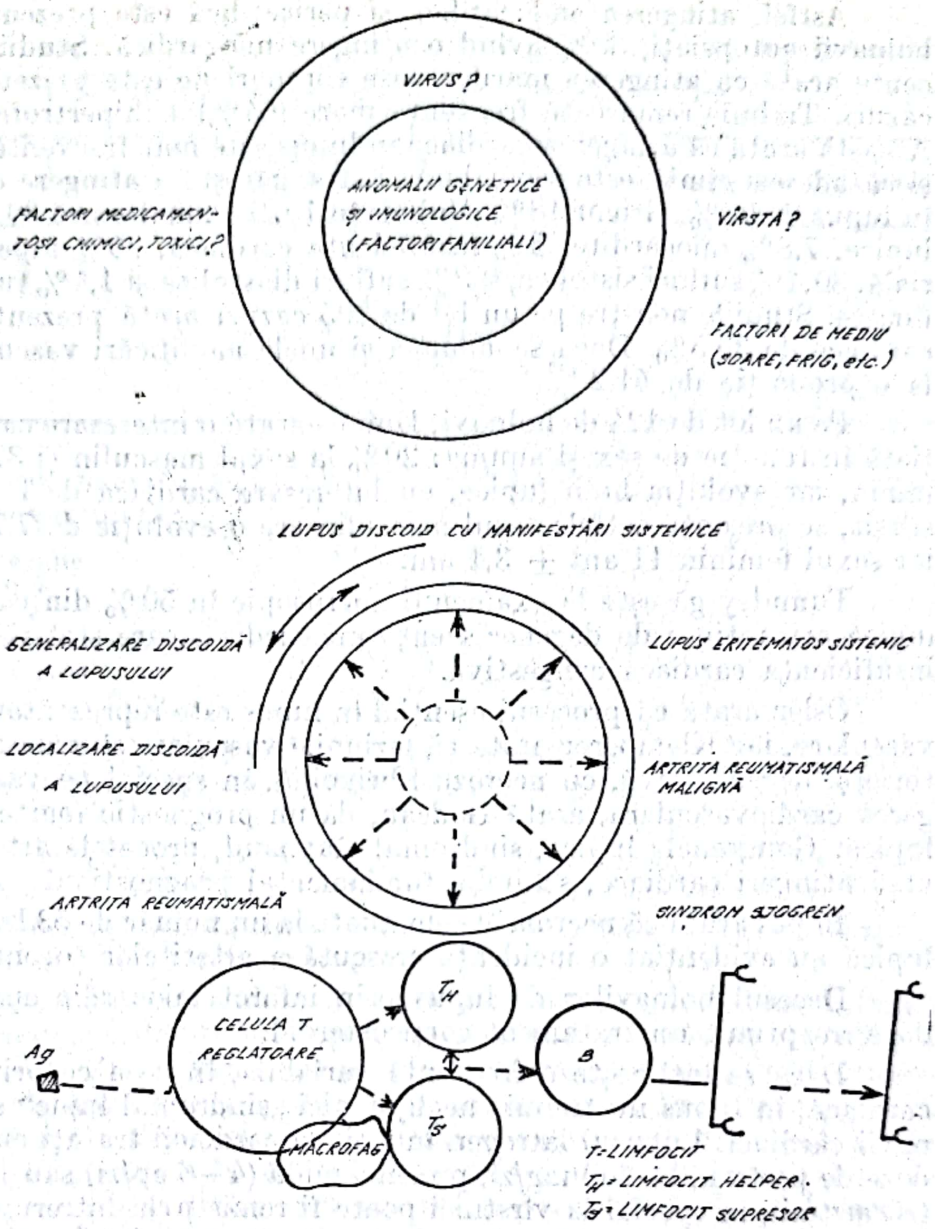
Scanned with OKEN Scanner

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC AL LED
(DUPĂ A.R.A., 1982)

Criteriu	Definiţie
1. Raş malar	Eritem fix, plat sau ridicat pe proeminenţele malare, tinzînd să se extindă spre pliurile nazolabiale.
2. Raş discoid	Zone ridicate, eritematoase cu cruste aderente; poate surveni atrofie cicatricială (în leziuni mai vechi).
3. Fotosensibilitate	Raş cutanat datorat unei reacţii anormale la lumina soarelui (reiese din anamneză sau examenul fizic).
4. Ulceraţii bucale	Ulceraţii orale sau nasofaringiene, nedureroase (la examenul fizic).
5. Artrită	Artrită interesînd 2 sau mai multe articulaţii periferice, caracterizată prin redoare, tumefiere sau efuziuni lichide.
6. Serozita	*a)* Pleurită (în anamneză reiese durere pleuretică sau frecătura pleurală auscultată de medic sau semne fizice de lichid pleural). *b)* Pericardită evidenţiată pe ECG sau frecături pericardice (auscultatoric) sau semne de efuzine pericardică.
7. Tulburări renale	*a)* Proteinurie persistentă, mai mare de 0,5 g/zi sau *b)* Cilindrii celulari-granuloşi, tubulari, micşti.
8. Tulburări neurologice	*a)* Pierderi de cunoştinţă — în absenţa drogurilor incriminate sau a unor tulburări metabolice cunoscute: uremie, acidocetoză, tulburări electrolitice sau *b)* Psihoză — în absenţa incriminării drogurilor sau a unor tulburări metabolice cunoscute: uremie, acidocetoza, tulburări electrolitice.
9. Tulburări hematologice	*a)* Anemie hemolitică cu reticulocitoză sau *b)* Leucopenie — mai puţin de 4 000/mmc (repetat). sau *c)* Limfopenie — mai puţin de 1 500/mmc (repetat) sau *d)* Trombocitopenie — mai puţin de 100 000/mmc în absenţa incriminării drogurilor.
10. Tulburări imunologice	*a)* Fenomen LE pozitiv *b)* Anticorpi anti-ADN *c)* Anticorpi anti-Sm *d)* Test serologic fals pozitiv pentru sifilis, pe o perioadă de cel puţin 6 luni (şi confirmat prin testul de imobilizare a Treponemei sau testul cu anticorpi fluorescenţi treponemali).
11. Titru anormal de anticorpi antinucleari fluorescenţi (FAN)	— În absenţa drogurilor inductoare

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 3 — Factorii etiopatogenici ai bolii lupice.



și imunosupresivele, la nevoie, au crescut durata de viață și au îmbunătățit prognosticul bolii lupice.

Frecvența manifestărilor cardiovasculare prezintă mari fluctuații, după diverse statistici situîndu-se între 30 și 70%.

Acest lucru se datorează faptului că trebuie luate în seamă implicațiile cardiovasculare specifice bolii lupice, de cele mai multe ori ele fiind precizate prin examenul anatomopatologic. În multe cazuri, aceste manifestări cardiovasculare (H.T.A., insuficiență cardiacă, atingerea coronariană, pericardică, endo- și miocardică) sînt rezultatul unei atingeri viscerale asociate, în special renale. Frecvența lor crește datorită supraviețuirii prelungite prin corticoterapie și alte mijloace terapeutice moderne (plasmafereză, imunoterapie etc.)

Dacă se compară studiile clinice și cele anatomice, se constată o mare diferență în ceea ce privește frecvența atingerii cardiovasculare.

Astfel, atingerea endocardică și pericardică este prezentă la 50% din bolnavii autopsiați, 30% avînd o atingere miocardică. Studii anatomice recente arată că atingerea marilor vase coronariene este prezentă în 11% din cazuri. Trebuie remarcată frecvența mare (64%) a hipertrofiei miocardului. Aceasta arată că atingerea cardiacă în lupus este mai frecventă decît se crede și că adesea clinic este secundară. Estes găsește o atingere cardiovasculară în lupus de 38%, Grigor 18%. Dubois în 1976 semnalizează 30,5% pericardite lupice, 7,8% miocardite, 5% insuficiență cardiacă, 25% hipertensiune arterială, 30,4% sufluri sistolice, 0,9% sufluri diastolice și 1,1% tulburări de conducere. Studiile noastre pe un lot de 295 cazuri arată prezența unei atingeri cardiace de 39,5%. Dacă se adaugă și unele modificări vasculare, se ajunge la o proporție de 41,2%.

Pe un lot de 124 de bolnavi, Dubois arată o interesare cardiacă, diferențiată în funcție de sex și anume: 20% la sexul masculin și 32% la sexul feminin, iar evoluția bolii lupice, cu interesare cardiacă de la debut pînă la sfîrșit, se prezintă astfel: sexul masculin are o evoluție de 7,7 ani ±3,5 ani, iar sexul feminin 11 ani ± 3,1 ani.

Tumulty găsește la examenul microsopic în 50% din cazurile de boală lupică arii întinse de degenerescență miocardică, care sînt răspunzătoare de insuficiența cardiacă congestivă.

Osler arată că procesul esențial în lupus este reprezentat prin alterările vasculare, iar Klemperer arată că leziunile vasculare sînt de natură inflamatorie și degenerativă, cu necroză fibrinoidă, în special pe vasele mici. Atingerea cardiovasculară, arată Godeau, dă un prognostic foarte sever în boala lupică. Gangrenele lupice, sindromul Raynaud, procesele arteritice, asociate unei atingeri cardiace, schimbă fundamental prognosticul.

Ropes arată că necropsiile efectuate la un număr de 53 bolnavi de boală lupică au evidențiat o incidență crescută a arteritelor coronariene.

Decesul bolnavilor de lupus prin infarct miocardic apare mai tîrziu, dacă au primit un tratament corticosteroid.

Dacă se întîlnește o frecvență variabilă, în ceea ce privește atingerea cardiacă, în lupus nu trebuie neglijat nici „sindromul lupic" survenit la bolnavii cardiaci. Lupusul iatrogen întîlnit la cardiacii tratați cu hidralazină în doze de peste 150—200 mg/zi, procainamidă (4—6 cp/zi) sau hidantoină pentru aritmii, în special la vîrstnici poate fi remis prin întreruperea tratamentului sau, în unele cazuri, prin aplicarea corticoterapiei. În orice caz, prognosticul acestei forme de lupus este mult mai benign decît în lupusul idiopatic.

În afara acestor implicații cardiace, în lupus, mai menționăm și unele manifestări cardiace minore — cum ar fi apariția unor sufluri sistolice accidentale, la bolnavii care pe lîngă boala de bază mai prezintă fie o anemie, cu componentă hemolitică, fie un episod febril.

Anatomie patologică. Toate cele trei tunici ale inimii pot fi lezate în LED.

Pericardul este afectat, întîlnindu-se depozite fibrinoide, uneori găsindu-se chiar și corpi hematoxilinici. Sinechiile pericardice sînt regăsite în formele cicatriciale ale bolii.

Tunicile cardiace pot fi atinse fie izolat, fie concomitent sau succesiv — în timp (tabelul III).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

FRECVENȚA ATINGERILOR CARDIOVASCULARE ÎN LED

	Clinic (Tumulty) 163 cazuri	Anatomic (Bulkley) 36 cazuri
miocard	35%	43%
endocard	5%	50%
pericard	16%	53%
coronare	5,4%	25%
H.T.A.	23%	64% (H.V.S.)

În cercetările noastre, pe un lot de 156 bolnavi, am găsit următoarea interesare cardiovasculară:

a) cardiomegalie 15,7%
b) pericardite 30,50%
c) miocardite 7,8%
d) tulburări de conducere 1,1%
e) tulburări EKG 34%
f) insuficiență cardiacă 5%.

De aici, rezultă că atingerea cardiacă în boala lupică este foarte polimorfă, fiind foarte greu de afirmat existența unei leziuni specifice, fără examenul anatomic.

Miocardul. În 1/3 din cazuri se poate observa prezența de depozite fibrinoide în septurile intercelulare și în apropierea vaselor. Peretele vaselor mici este sediul depozitelor fibrinoide și imunoglobulinelor. Uneori se întîlnește și o atrofie a fibrelor miocardice.

Endocardul. Atingerea endocardului este legată de numele lui Libman și Sacks. Incidența endocarditei lupice variază foarte mult, după diferiți autori, de la 1/3 la 2/3, în urma examenului anatomopatologic. După Dubois (1976), atingerea endocardică poate fi constatată mai mult microscopic. După aplicarea corticoterapiei, leziunile macroscopice au diminuat foarte mult. Vegetațiile verucoase își au sediul pe cele două fețe ale valvelor, cel mai adesea pe valvula mitrală, comparativ cu cea aortică. În endocardita reumatismală, inima dreaptă este atinsă, ca și cea stîngă.

Vegetațiile pot depăși cordajele și endocardul juxtavalvular. Sediul lor se află în unghiul valvulo-ventricular fiind aproape evocator. Leziunile sînt de la 1 la 4 mm, avînd o culoare gri-rozat.

Răsunetul hemodinamic este foarte puțin perceptibil. Nu se întîlnesc perforații valvulare și nici ruptură de corzi. Uneori pot apărea și ulcerații. Se mai poate întîlni și endocardita bacteriană asociată, sub formă de vegetații sau alte leziuni valvulare. Totuși, aspectele anatomice, constatate la bolnavii lupici, sînt diferite, fiind reprezentate prin îngroșarea fibroasă a valvulelor, valvulită inflamatorie etc. Din punct de vedere histologic, există o degenerescență fibrinoidă, cu prezența corpilor Gross, care echivalează cu masele nucleare libere, colorate în roșu. Ei sînt bogați în acizi dezoxiribonucleici specifici lupusului. Peretele capilarelor este îngroșat, cu o proliferare fibroblastică, o infiltrație interstițială de celule inflamatoare, cu predomi-

Scanned with OKEN Scanner

nanţă perivasculară. Apoi, se instalează o fibroză a peretelui, cu depozite calcare pe inelul mitral (Godeau).

Examenul imunopatologic arată existenţa unor depozite granuloase de IgG şi complement. Aceste depozite se reîntîlnesc şi la nivelul pericardului şi miocardului, precum şi pe linia de inserţie valvulară a vegetaţiilor. Ele sugerează existenţa depozitelor de complexe imune.

Simptomatologie clinică. *a) Pericardita lupică.* Frecătura pericardică şi pericardita exsudativă pun probleme de diagnostic etiologic. Practica sistematică a ecografiei permite decelarea ui ui număr important de pericardite infraclinice. Pericardita este cea mai frecventă manifestare cardiacă, fiind întîlnită la circa 25% din pacienţii cu LED (Dubois). Frecătura pericardică este mult mai des întîlnită, decît prezenţa lichidului pericardic. Tamponada pericardică este foarte rară. Anomaliile ECG sînt foarte des întîlnite, iar cea mai frecventă tulburare a fost modificarea undei T, la o proporţie de 50% dintre bolnavii, ce prezentau din punct de vedere clinic frecături pericardice. La examenele necroptice se întîlnesc degenerări fibrinoide mici, infiltrate inflamatorii cu limfocite, celule plasmatice şi monocite. Vasele pericardice prezintă proliferări ale intimei şi infiltrat inflamator perivascular.

Pericardita cronică adezivă a fost observată mult mai rar. În mod clasic, se spune că 1/3 din lupici au avut sau vor avea atingere pericardică.

Pericardita poate fi uneori inaugurală. Ea pune probleme foarte dificile de diagnostic. Dispneea puternică, durerea precordială, accentuată în inspiraţie, sînt evocatoare pentru atingerea cardiacă. Existenţa unui revărsat pleural asociat poate masca o atingere pericardiacă. Lichidul pericardic extras prin puncţie este serofibrinos sau sanguinolent, uneori cu celule lupice.

Volumul cardiac este crescut, punînd şi problema unei interesări miocardice asociate. Cele mai bune elemente de diagnostic sînt electrocardiogramele cu un microvoltaj de QRS difuz, tulburări de repolarizare, ce apar pe segmente ST şi unde T, care evoluează în 4 faze, normalizîndu-se în 1—2 luni. Evoluţia pericarditei este adesea favorabilă datorită corticoterapiei generale. Caracterul esenţial, însă, al pericarditei este tendinţa la recidive. Se face diagnosticul diferenţial cu pericarditele virale, bacilare, reumatismale şi din alte colagenoze sau boli de sistem. Sînt descrise şi cazuri de boală lupică, cu pericardită constrictivă.

Pericardiocenteza ameliorează rapid semnele şi simptomele pericarditei lupice, dar procedeul are un risc semnificativ. Sînt descrise cazuri de pericardite lupice cu tamponadă cardiacă, în special la copii.

b) *Endocardita lupică* este greu de diagnosticat clinic. Se întîlneşte cu o frecvenţă de 50% la bolnavii autopsiaţi, caracterizîndu-se prin mici leziuni verucoase, atingînd preferenţial endocardul valvular. De multe ori atingerea endocardică este subestimată, aşa cum rezultă din cercetările anatomopatologice, care arată o proporţie însemnată de leziuni valvulare tip Libman-Sacks. De fapt, existenţa unui suflu sistolic este frecvent în cursul LED, dar semnificaţia lui este variabilă, deoarece se poate întîlni şi în anemie, febră, atingere cardiacă specifică sau nespecifică. Procesul inflamator poate fi localizat la nivelul tuturor valvelor, dar atingerea cordului stîng şi mai ales a valvulei mitrale este predominantă.

Frecvenţa comparată a atingerii endocardice este cea prezentată mai sus, în tabelul III.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere histologic, leziunile sînt active, dar cel mai frecvent cicatriciale, calcificate într-un număr mare de cazuri. Acest aspect apare mai net la nivelul recesului posterior al valvelor mitrale mici, locul de elecție al leziunilor. Traducerea clinică a atingerii valvulare constă în apariția unui suflu sistolic moderat, în general ca rezultat al unei insuficiențe mitrale. Există o mare diferență între intensitatea și caracterul suflului și leziunile anatomice. Atingerea mitrală are numai excepțional răsunet hemodinamic, care să necesite tratament chirurgical (proteze valvulare). Apariția unui suflu diastolic este semnalată la 1—5% din cazuri în cursul evoluției LED și arată fie o insuficiență aortică, fie una pulmonară. Este posibilă și apariția unei stenoze mitrale. Existența unui suflu într-un puseu evolutiv al bolii pune totdeauna probleme speciale. Prezența febrei, anemiei, dilatării poate arăta posibilitatea unei grefe osleriene, ce poate surveni dealtfel în 2—3% din cazuri (Tubiana); aceasta este cu atît mai de temut, cu cît bolnavul este sub corticoterapie. La un tînăr, în absența datelor biologice evocatoare, diagnosticul de cardită reumatismală trebuie totdeauna cercetat. Studii recente arată unele rezultate după instituirea unui tratament chirurgical cu grefe valvulare la 19 bolnavi cu insuficiență valvulară lupică: 5 aortici, 10 mitrali, 3 cu dublă înlocuire mitroaortică și o înlocuire tricuspidiană.

c) Miocardita lupică. Este foarte greu de apreciat frecvența acesteia. Ea pune problema unei insuficiențe cardiace în cursul lupusului. Pe plan morfopatologic 43% din bolnavi prezintă leziuni histologice, care fără a fi întotdeauna specifice sînt evocatoare. Ele se traduc printr-o miocardită focală sau generalizată, cu depozite fibrinoide sau infiltrate celulare interstițiale. Adesea, poate apărea și o fibroză miocardică perivasculară. Leziunile arteriolare obliterative și microinfarctele întîlnite sînt frecvente.

Pe plan hemodinamic, chiar în absența semnelor clinice de insuficiență cardiacă, există o alterare a funcției de pompă ventriculară, cu diminuarea contractilității, creșterea rigidității miocardului, reducerea rezervei coronariene (prin afectarea microcirculației coronariene). Din punct de vedere clinic, miocardita lupică primitivă este cel mai adesea latentă, totuși ea se poate traduce printr-o cardiomegalie moderată și mai ales prin semne de insuficiență cardiacă congestivă. Prezența unui cord mărit, tulburările ECG evocatoare, cu microvoltaj al QRS, alungirea intervalului Q—T, eventual tulburări de conducere intraventriculară, ne dau posibilitatea punerii diagnosticului de miocardită lupică. În această situație, numai tratamentul specific prin corticosteroizi permite o ameliorare. Există o rezistență terapeutică la digitalice și la diureticele obișnuite. Trebuie să ținem cont de faptul că prescrierea de corticoizi în insuficiența cardiacă este discutabilă, din cauza efectelor sale secundare (retenție hidrosalină, acțiune „nocivă" miocardică, cu degenerescență grăsoasă). În realitate, se pare că atingerea miocardică în lupus este cel mai adesea secundară. Frecvența unei hipertensiunii arteriale (HTA) asociate cu insuficiența cardiacă este foarte mare. Existența unei hipertrofii ventriculare, mai ales stîngă întîlnită la necropsie și a semnelor ECG de hipertrofie pledează pentru această ipoteză. Am avut un caz evocator, la o bolnavă, care avea un sindrom nefrotic, o alterare moderată a funcției renale, o hipertensiune severă evoluînd de mai mulți ani și un suflu sistolic aortic. O explorare hemodinamică a arătat existența unei miocardiopatii hipertrofice, cu o grosime parietală considerabilă. În aceste cazuri, creșterea de volum poate fi un element determinant în geneza insuficienței car-

Scanned with OKEN Scanner

diace. O insuficiență renală sau un sindrom nefrotic sînt adesea asociate. Corticoterapia prelungită chiar în doze moderate poate favoriza această insuficiență prin retenția hidrosalină pe care o produce.

Insuficiența cardiacă poate fi legată și de o miocardopatie ischemică, prin leziunile trunchiurilor mari coronariene. Se pare că corticoterapia este un element care favorizează apariția unor astfel de leziuni de tip ateromatos. Existența unor adevărate infarcte de miocard în lupus nu este neglijabilă (5—10%), aceasta chiar la subiecții tineri, mai ales la femei, ceea ce este cu totul deosebit.

Deci, insuficiența cardiacă din lupus apare ca multifactorială. La una din bolnavele noastre, diagnosticul de miocardită specific lupică s-a pus pe baza repetării unor stări sincopale, cu tulburări de conducere ventriculară, care arată o interesare miocardică și a țesuturilor de conducerea specifică. ECG arată alternanța unui hemibloc stîng anterior cu unul posterior și episoade de bloc atrioventricular complet, paroxistic: Ropes comunică un caz cu o miocardită lupică și crize de Adam-Stockes. Studiile lui Godeau și colab. arată o supraviețuire a bolnavilor lupici cu miocardită lupică de 53 luni de la punerea diagnosticului. Noile metode de investigație neagresive, ca scintigrafia miocardică, ecocardiografia TM și bidimensională, măsurarea debitului cardiac prin metode izotopice ne permit astăzi să precizăm mai bine diagnosticul de miocardită lupică. La unii bolnavi, tulburările de conducere a trioventriculare pot fi considerate ca sechelele unei miocardite lupice.

Rezultă că miocardita lupică poate fi considerată o manifestare majoră, fiind însoțită de cele mai multe ori și de o pericardită.

Tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare. Numeroase studii au scos în evidență incidența crescută a tulburărilor de conducere în LED, precum și prognosticul bolnavilor cu asemenea complicații. Vîrsta medie întîlnită a fost de 38 ± 16 ani. Durata medie de supraviețuire a bolnavilor după descoperirea acestor tulburări a fost de 51 luni. Tulburările de conducere se pot instala asimptomatic, uneori cu stări lipotimice sau sincopale. Alteori, acestea apar în mod progresiv cu următoarele secvențe: hemibloc anterior stîng, bloc de ramură dreaptă și apoi bloc atrioventricular complet. Insuficiența ventriculară stîngă, rezultat al unei cardiomiopatii lupice, se adaugă la etiologia acestor tulburări de conducere. Alteori, tulburările de conducere sînt secundare unei valvulopatii sau a unei HTA severe.

Există o frecvență semnificativ mai ridicată a blocului de ramură stîngă și a celui atrioventricular complet la bolnavii de lupus, față de alte boli.

Regresiunea obținută pledează pentru un mecanism inflamator, iar rezistența la tratament ne face să ne gîndim la blocuri cicatriciale, după o miocardită lupică. S-au semnalat blocuri atrioventriculare complete la nounăscuți din mame lupice fără cardiomiopatii. Tulburările de conducere pot apărea și după un tratament prelungit cu antimalarice de sinteză. Uneori ele pot constitui singurul motiv al acestor tulburări. Nici unul din bolnavii care au primit tratament cu antimalarice de sinteză nu aveau tulburări de conducere preexistente; supradozajul clorochinic favorizează aceste tulburări. Histologia prin microscopie electronică în asemenea cazuri arată prezența unei vacuolizări, corespunzătoare unei etiologii toxice. În concluzie, se poate spune că în LED există două feluri de tulburări de conducere: a) unele

Scanned with OKEN Scanner

date de miocardită lupică și de alte cardiopatii și b) altele date de administrarea prelungită de antimalarice de sinteză, la bolnavii lupici cu manifestări cutanate. De obicei, tulburărilor de conducere li se asociază o mortalitate ridicată.

Grefa osleriană în sindromul Libman-Sacks. Frecvența endocarditei Libman-Sacks, observată în studiile mai vechi într-o proporție mai mare (25—50%) este din ce în ce mai discutată. Actualmente, endocardita lupică este în descreștere și datorită tratamentului cortizonic.

În ultima perioadă s-a semnalat de către unii autori apariția unei endocardite bacteriene, în cursul evoluției bolii lupice.

Shearn arată că prin tratamentul cortizonic se împiedică apariția vegetațiilor endocardice.

El a observat aceste vegetații endocardice numai la bolnavii care nu au primit tratament cortizonic. Semnalarea solitară a endocarditei bacteriene în LED nu este făcută decît ocazional. Ea este însă prezentă ca o complicație a endocarditei Libman-Sacks, atingînd 10—25% din cazuri. În alte cercetări, endocardita bacteriană este foarte rar semnalată. Tubiana semnalează numai două cazuri din 103 bolnavi de lupus.

Dificultățile diagnosticului, importanța numerică variabilă a cazurilor, modul de recrutare explică în parte această discordanță. *Care ar fi simptomatologia care să aducă în discuție o endocardită bacteriană, cînd ea survine în cadrul lupusului?*

În cursul lupusului, endocardita bacteriană poate surveni pe un endocard anterior sănătos, dar cel mai adesea ea se grefează pe un endocard deja lezat de procesul lupic și mai rar de o cardiopatie asociată. Majoritatea semnelor și simptomelor considerate ca evocatoare ale endocarditei bacteriene sînt comune celor două afecțiuni. Simptomatologia generală (paloare, astenie, scăderea ponderală, dispnee, frisoane, transpirații) la care se adaugă splenomegalia, hematuria, albuminuria pot să amintească similitudinea histoimunologică a glomerulitei segmentare a lupusului și cea a endocarditei bacteriene. Anumite complicații neurologice centrale se observă în ambele afecțiuni. Cea mai mare parte a examenelor biologice, anemie, accelerarea vitezei de sedimentare, perturbarea proteinelor serice, falsul RBW pozitiv, Waaler-Rose și Latex pozitive, scăderea complementului seric nu sînt suficiente argumente, dacă hiperleucocitoza lipsește. Semnele cutanate, ca falsul panarițiu Osler, tegumentele de culoarea cafelei cu lapte sînt evocatoare pentru o endocardită bacteriană, dar acestea sînt semne inconstante. Trei elemente sînt însă necesare pentru diagnostic și anume: caracterul febrei, semnele cardiace și hemocultura.

Febra este cvasiconstantă, în cursul evoluției unei endocardite, îmbrăcînd toate formele. Rezistența sa la tratamentul cortizonic pledează mai mult pentru o endocardită bacteriană.

Semnele cardiovasculare sînt reprezentate de modificarea simptomatologiei orificiale preexistente sau de apariția semnelor în favoarea unei valvulopatii; aceste semne reprezintă un element important pentru diagnostic.

Unii autori au observat apariția unui suflu diastolic de insuficiență aortică la cazurile de lupus ce prezentau și o endocardită bacteriană, iar alții notează și existența concomitentă a unui suflu sistolic. Survenirea unei embolii pulmonare este frecventă în cursul endocarditei bacteriene și mai puțin întîlnită în endocardita lupică.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoculturile pozitive reprezintă un element esenţial pentru diagnostic şi prognostic. Alegerea antibioticului, doza, durata sînt foarte importante pentru evoluţia bolii lupice complicate. Totuşi, statisticile recente consemnează un procentaj notabil de hemoculturi negative în cursul endocarditei bacteriene din lupus (30% după Braustet, 27% după Kahn etc.). Sînt desigur şi unele explicaţii pentru aceste hemoculturi negative: tehnică inadecvată, faza abacteriană a unei endocardite, bacteriemii mai rare în cursul lupusului, administrarea recentă de antibiotice.

Leziunile anatomice ale endocardului, descrise de Libman-Sacks în 1924, au făcut obiectul studiilor multor autori, printre care Baehr, Klemperer şi Gross, Degeorges şi Slama, 1982.

Ne amintim caracterele distinctive ale acestei endocardite verucoase după aspectul vegetaţiilor (mici excrescenţe cenuşii. roşii sau galbene-deschis de mărime variabilă, de la un cap de ac la cîţiva milimetri, adesea multiple, cîteodată foarte numeroase). Sediul lor este pe marginea liberă a valvelor, cu atingerea celor două foiţe valvulare. Ele se întind adesea şi în regiunile vecine ale endocardului auricular sau ventricular. Joncţiunea endocardului valvular şi ventricular poate să fie plină de o grămadă de vegetaţii, care realizează o legătură foarte solidă. Toate valvele pot să fie atinse, simultan sau separat: o atingere izolată a tricuspidei sau a valvelor pulmonare este excepţională în celelalte endocardite.

Mutilările valvelor nu se constată niciodată. Aspectele tipice sînt posibile aşa cum ar fi simpla tumefiere a endocardului; uneori ele pot să fie invizibile ochiului liber. Examenul histologic arată modificări puţin specifice, ca îngroşarea peretelui capilarelor, uneori astuparea prin trombi hialini, prezenţa de neocapilare, infiltrare de celule inflamatorii mono- şi polinucleare, proliferare fibroblastică, degenerescenţă fibrinoidă a colagenului. Singurele elemente caracteristice, cum ar fi corpii hematoxilinici Gross, sînt foarte inconstante. Leziunile de endocardită lupică veche, de aspect albicios, sînt pentru Klemperer un punct de recunoaştere a grefei bacteriene.

Diagnosticul anatomic al endocarditei bacteriene în evoluţie este în mod obişnuit uşurat în faţa existenţei de vegetaţii, adesea intens întunecate, friabile, neregulate la suprafaţă şi a leziunilor distructive (ulceraţii ale marginilor valvulare, perforarea valvelor). La examenul histologic are valoare procesul exsudativ şi mai ales prezenţa coloniilor de germeni în interiorul vegetaţiilor.

Diagnosticul de endocardită bacteriană grefată pe endocardită Libman-Sacks este mult mai delicat. Grefa bacteriană este uşor de afirmat, dar problema diagnosticului este aceea a stării anterioare a endocardului:

— leziunile moderate preexistente pot să fie mascate de procesul bacterian;

— a doua dificultate este de a recunoaşte natura exactă a endocarditei anterioare, care se traduce aproape întotdeauna printr-o scleroză cicatricială nespecifică. Astfel, singur contextul clinic permite să se tranşeze între endocardita lupică reumatismală, bacteriană vindecată sau verucoasă degenerativă.

Deci, survenirea unei endocardite bacteriene în cursul lupusului pare favorizată de un *factor general* — sensibilitatea cunoscută a lupicilor la infecţii — şi *printr-un factor local:* endocardita Libman-Sacks. Rolul favorizant al corticoterapiei, admis de mai mulţi autori, este de discutat.

Scanned with OKEN Scanner

Gravitatea acestei complicaţii este însă mai mare, datorită întîrzierii sau necunoaşterii frecvente a diagnosticului, majoritatea semnelor endocarditei bacteriene putînd fi atribuite pe nedrept procesului lupic. Persistenţa febrei, în ciuda corticoterapiei în doză suficientă reprezintă semnul de alarmă cel mai important.

Insuficienţa coronariană este întîlnită foarte rar şi poate fi martorul unei vascularite specifice a vaselor coronariene.

Dacă arterita micilor vase intramiocardice nu este rară, atingerea marilor trunchiuri este excepţională. Studiile coronarografice sînt concludente, ele arătînd leziuni stenozante nespecifice sau anevrisme multiple. Godeau comunică un caz de LED asociat cu un deficit în C_2, complicat cu două infarcte miocardice la un tînăr de 29 de ani. Frecvenţa leziunilor coronariene latente constatate la necropsie sugerează rolul favorizant al corticoterapiei în dezvoltarea acestor leziuni. Moartea cauzată de infarctul miocardic la tineri, care nu au efectuat un tratament cortizonic, trebuie întotdeauna cercetată din punct de vedere etiologic.

Ropes a comunicat un bolnav de lupus, care a decedat la un an după un infarct de miocard, dar care avea o ateroscleroză severă a vaselor implicate. Trebuie de asemenea arătat că studii recente la bolnavii de lupus care au murit au evidenţiat o mare incidenţă a arteritelor coronariene, la bolnavii trataţi cu corticosteroizi.

De la introducerea corticoterapiei s-a mai semnalat şi o incidenţă crescută a cazurilor cu hipertrofie cardiacă, mai ales a ventriculului stîng.

Rolul tratamentului în incidenţa manifestărilor cardiovasculare din lupus. Studii recente (Bulkley) arată că o corticoterapie prelungită a modificat în final aspectul leziunilor anatomice şi frecvenţa atingerilor cardiovasculare.

Dacă ne referim la studii anatomice mai vechi (Klemperer şi Pollack, 1941), vedem că atingerea miocardică şi semnele de hipertrofie cardiacă sînt notate mai rar. Din contră, în loturile actuale de bolnavi, incidenţa lor este foarte mare (60%). Astfel, după ce corticoterapia a fost introdusă în terapia lupusului, semnele de hipertrofie cardiacă şi mai ales ventriculară stîngă au fost de 5 ori mai multe în cazurile în care tratamentul a fost prelungit.

Atingerea marilor trunchiuri coronariene nu se menţionează în loturile vechi de bolnavi, ea ar fi prezentă într-un sfert din cazurile actuale şi ar fi de 7 ori mai frecventă la bolnavii cu o corticoterapie de peste 1 an.

În ceea ce priveşte frecvenţa atingerii endocardului şi pericardului, corticoterapia a modificat-o, dar leziunile histologice nu mai sînt aceleaşi. Ele sînt mai ales de tip cicatricial, adesea calcificate; se pare că asemenea observaţii sînt legate de prelungirea vieţii bolnavilor.

În ceea ce priveşte atingerea miocardică, în afara semnelor de hipertrofie, a aspectelor de ischemie localizată cu microinfarcte, fibroze, infiltraţii celulare, ea este de 2 ori mai frecventă decît altădată. Se pare că rolul „toxic" al corticoterapiei asupra miocardului poate fi determinant.

Prognostic. Conform diferitelor statistici, 10—20% din lupici pot muri din cauza unei boli cardiace. De asemenea, atingerea diverselor tunici nu are aceeaşi gravitate.

Leziunile endocardului şi pericardului nu au practic nici o legătură cu viitorul pacientului. Tratamentul medical, în special cel cortizonic permite totdeauna oprirea episodului acut.

Scanned with OKEN Scanner

Poliarterita (periarterita) nodoasă (PAN) și alte angeite necrozante

Poliarterita (periarterita) nodoasă (PAN) este în forma sa clasică boala descrisă în 1866 de Kussmaul și Mayer. Este vorba de o vasculită necrozantă, implicînd arterele musculare mici și mijlocii (Zeek, 1953). Este cu adevărat o boală multisistemică, iar distribuția interesărilor vasculare explică manifestările clinice proteiforme. În sens strict, PAN clasică nu interesează arterele pulmonare, cu toate că arterele bronșice pot fi implicate. În plus, în sindromul clasic nu se întîlnește formarea de granuloame cu celule gigante multinucleate. De-a lungul anilor, termenul de PAN a avut diferite semnificații pentru diferiți autori și multe rapoarte și studii anterioare privind loturi de bolnavi ce au fost diagnosticați inițial drept PAN conțin în realitate o proporție substanțială de cazuri ce nu reprezintă forma clasică a bolii, ci diferite vasculite necrozante sistemice, cu caractere de *overlapping* (încălecare) a mai multor sindroame.

Din cele arătate mai sus, rezultă că este dificil de ajuns la o incidență corectă și reală a PAN, termenul avînd diferite semnificații pentru diferiți autori. Totuși, este clar că forma clasică a PAN este rară. Este predominant o boală a adolescenței, dar s-a semnalat și la bătrîni și copii (Reinold și colab., 1976) și, rar la copii mici (Gillespie et colab., 1973). Proporția bărbați-femei este de aproximativ 3:1.

În afara observațiilor anterioare, referitoare la asocierea PAN cu antecedente de infecții repetate ale căilor respiratorii superioare și reacție la droguri (Rose și Spencer, 1957), s-au mai semnalat și alte cazuri foarte interesante.

S-a stabilit asocierea dintre antigenul virusului hepatitei B și vasculita necrozantă, cu unele implicații (Grocke și colab., 1970; Sergent și colab., 1976). S-au mai descris vasculite necrozante similare, dacă nu chiar identice cu PAN, la consumatorii de droguri (în special metamphetamine) care au avut o evoluție fatală la 2 din 5 pacienți, pe o perioadă scurtă de timp (Sergent și Christian, 1974).

În PAN clasică, leziunea vasculară este o inflamație necrozantă a arterelor musculare mici și mijlocii. Leziunile sînt segmentare, cu o predilecție pentru bifurcațiile și ramificațiile arteriale Ele se pot întinde distal pentru a invada arteriolele și circumferința, putînd implica și venele adiacente. În stadiile acute este vorba de o infiltrație cu leucocite polimorfonucleare, care implică în final toate tunicile peretelui arterial și aria perivasculară. Se produce o degenerare a peretelui vascular, precum și proliferarea intimală. Pe măsură ce leziunile devin subacute și cronice, se produce infiltrarea cu celule mononucleare. Se mai constată necroză fibrinoidă a vaselor cu afectare luminală, trombozare și, în unele cazuri, hemoragie. Se găsesc, de asemenea, mici dilatații anevrismale caracteristice, cu dimensiuni pînă la 1 cm pe traiectul arterelor, vizibile macroscopic și angiografic. Pe măsură ce leziunile se vindecă, se produce acumulare de colagen și în unele cazuri, revascularizare. Nu are loc formare de granuloame.

În acest proces sînt implicate multiple sisteme, iar modificările patologice reflectă gradul de interesare vasculară și modificările ischemice conse-

Scanned with OKEN Scanner

cutive la nivelul diferitelor organe. Cele mai frecvent afectate sînt: rinichii, testiculele, inima, plămînii, ficatul, tubul digestiv, pancreasul, mușchii, precum și sistemul nervos (SN) periferic și central (în ordinea aproximativă a frecvenței). Patologia renală este predominant cea de poliarterită, cu toate că se pot întîlni și leziuni de glomerulită în circa 30% din cazuri. (Rose și Spencer, 1957). În cazurile în care hipertensiunea este predominantă, se pot găsi modificări patologice tipice pentru glomerulosclerozã și manifestări organice de hipertensiune.

De obicei, sînt prezente simultan leziuni acute, subacute și sechelare.

Deoarece există dovezi suficiente că PAN este o boală mediată imunologic, un astfel de spectru larg de leziuni sugerează persistența sau raportarea unui lanț de reacții imune, cum ar fi formarea și depozitarea de complexe imune. În ceea ce privește aspectele imunologice ale bolii, demonstrarea prezenței imunoglobulinelor în pereții arteriali ai bolnavilor cu PAN s-a făcut cu peste 30 de ani în urmă (Mellors și Ortega 1956). Un factor care întărește concepția imunologică privitor la etiopatogenia PAN este demonstrarea unei antigenemii de tip hepatită B la aproximativ 30% din bolnavii cu vasculite necrozante, mulți dintre aceștia avînd sindroame identice cu PAN clasică (Sergent și colab., 1976). Ulterior, s-a reavizat evidențierea de complexe imune circulante compuse din $AgHB_s$ și imunoglobuline, ca și demonstrarea prin imunofluorescență a prezenței de $AgHB_s$, IgM și complement în pereții vaselor sanguine la cel puțin 2 bolnavi (Gocke și colab., 1971). Ele sînt foarte sugestive privind rolul fenomenelor imunologice în PAN asociată cu hepatita B, cît și în sindroame identice (clinic și anatomopatologic) de vasculite necrozante. În faza acută a bolii se pot observa niveluri reduse de complement seric.

Manifestările clinice ale PAN reflectă în cea mai mare parte interesarea vasculară a anumitor organe. Simptomatologia generală include: febră, anorexie, pierdere ponderală, mialgii și artralgii. Febra este prezentă la circa 75% din pacienți și poate fi manifestarea predominantă a bolii. Pierderea ponderală și slăbirea musculară pot fi destul de accentuate pentru a sugera o neoplazie generalizată. Acuze specifice, legate de unul sau mai multe sisteme de organe, pot de asemenea diminua tabloul clinic.

La peste jumătate din pacienți s-au observat grade variate de interesare renală, ele fiind și cauza majoră de mortalitate în această boală. Boala renală poate fi o poliarterită cu modificări ischemice consecutive la nivelul glomerulilor, o glomerulită sau o combinație a acesteia. Este mai frecventă interesarea arterelor arcuate și interlobulare, cu infarctizări evidente ale parenchimului renal; acestea se pot asocia cu dureri în flancuri și abdomen. Rezultatul final în ambele tipuri de afectare este insuficiența renală. Analiza urinii poate arăta proteinurie și un sediment bogat, incluzînd hematurie microscopică (rar macroscopică), precum și prezența de cilindri hialini, granuloși sau celulari. Se crede că hipertensiunea din PAN este asociată cu stadiile de cicatrizare ale leziunii renale (poliarterita sau glomerulita).

În absența unei probe histologice, diagnosticul de angeită necrozantă poate fi pus prin arteriografie abdominală, pentru evidențierea leziunilor vasculare, în special a microanevrismelor. Prognosticul angeitelor necrozante este mult schimbat datorită tratamentului modern corticoterapic (predni-

Scanned with OKEN Scanner

son, 1 mg/kilocorp/zi) și imunosupresiv (ciclofosfamidă, 2 mg/kilocorp/zi) (fig. 4).

Implicații cardiace în PAN. Localizarea cardiacă în PAN este semnalată de Küsmaul și Mayer, care descriu coronarita nodulară caracteristică.

Frecvența manifestărilor variază de la cercetările clinice la cele anatomice. În studiile anatomice, atingerea cardiacă se întîlnește în proporție de 78% (Holsinger) și numai în 10%, după studiile clinice ale lui Frouhnet. Această discordanță se explică prin faptul că cercetările anatomice decelează

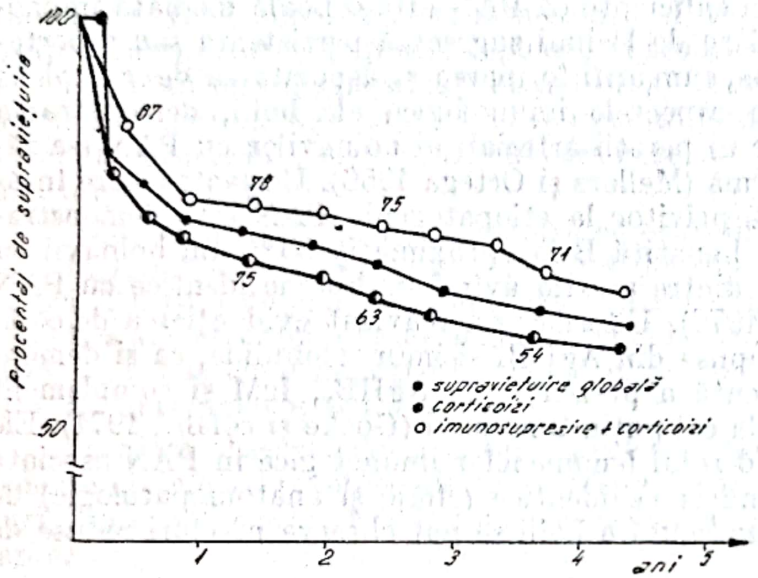


Fig. 4—Evoluția poliarteritei nodoase (PAN) în funcție de tratament: 95 observații (după M. Kahn).

leziuni fără răsunet clinic, iar tratamentul modern al PAN a modificat tabloul linic și anatomic.

Atingerea pericardică. Pericardita acută febrilă este o complicație rară în PAN, dar este pusă în evidență prin examenul ecografic. În cazuistica lui Godeau sînt prezentate trei pericardite, însă una din ele era independentă de PAN (tabelul V). Corticosensibilitatea pericarditelor explică raritatea lor clinică. În sindromul Churg și Strauss a fost descrisă o pericardită bogată în eozinofile.

Atingerea endocardică. Morfopatologic, endocardita nu a fost demonstrată. Existența suflurilor sistolice întinse, în cursul evoluției PAN, a fost

TABELUL IV

TULBURĂRI ECG ÎN CURSUL PAN (54 CAZURI)
(după Kahn)

Tulburări de ritm	Tulburări de conducere	Hipertrofii	microvoltaj	Aspect QS	Tulburări de repolarizare
Extrasistole 4 Fibrilație atrială 3	Bloc de ram. dr. 2 Bloc AV 1	(HAD) 4 HAS 1 HVD 1 HVS 10	2 (în absența pericarditei)	cu infarct clinic 2 fără infarct clinic 2	cu HVS 7 fără HVS 8

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL V

MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE CLINICE ŞI/SAU RADIOLOGICE (54 OBSERVAŢII)
(după Godeau)

Frecvenţa	19
Pericardite neuremice	3
specifice	2
în cursul unei endocardite infecţioase din PAN	1
Sufluri	12
în cursul evoluţiei PAN	1
atingerea valvulei mitrale	1
endocardita mitrală cu pneumococ	
Angor	1
în cadrul PAN	2
independent de PAN	
Insuficienţa cardiacă	15
— I.V.S. şi H.T.A.	6
— I.V.D. şi fibroză pulmonară	1
— insuficienţă cardiacă stg. şi dr., fără H.T.A.	8
Cardiomegalie	12

găsită în proporţie de 39% (Holsinger). De fapt, este vorba de cele mai multe ori de sufluri anorganice.

Constatarea unui suflu organic în cadrul PAN ne orientează spre o eventuală endocardită bacteriană. S-au descris, de asemenea, leziuni valvulare mitrale, asociate cu leziuni mai întinse endocardice. În cadrul evoluţiei PAN au fost constatate, la examenul necroptic, endomiocardită fibroasă sau fibroelastoză.

Interesarea miocardică este cea mai frecventă în cadrul tabloului clinic, avînd un prognostic foarte rezervat. Insuficienţa cardiacă este semnalată într-o proporţie de 50% din cazuri în cadrul PAN sau asociată HTA. Uneori, poate surveni o insuficienţă cardiacă precoce, insensibilă la tratamentul corticoid, imunosupresor, heparinic, diuretic sau la plasmafereză. Mecanismul insuficienţei cardiace specifice este foarte posibil vascular, deoarece leziunile miocardului sînt mai des întîlnite. Atingerea coronariană este relativ rară. La copil coronarita nodulară este descrisă în PAN clasic sau în sindromul Kawasaki, cu anevrisme coronariene.

Sindromul Kawasaki de cele mai multe ori este întîlnit la copii cu PAN cu atingere coronariană.

Leziunile arteriolare sînt în schimb mai des întîlnite, ele stînd la originea tablourilor ischemice focale, fiind susceptibile de necroză şi apoi fibroză. Examenele anatomice confirmă aceste leziuni arteriolare într-o proporţie mai crescută. Obliterarea arteriolară se datorează depozitelor de complexe imune circulante. Rolul antigenului hepatitei B la nivelul vaselor periferice nu a putut fi demonstrat pînă acum.

Diagnosticul de PAN va trebui să fie luat în considerare la orice bolnav cu hipertensiune acută severă. Boala este de obicei mai rapid progresivă decît maladia lupică, cazurile netratate evoluînd spre deces în 6 luni sau chiar în timp mai scurt.

Scanned with OKEN Scanner

Modificărilor cardiovasculare li se adaugă în mod frecvent și interesarea primară a arterelor coronare și ramurilor lor, ele putînd fi de asemenea o cauză majoră de deces. Se poate produce pericardită (cu sau fără exsudat) singură sau cu orice alte manifestări cardiace. Manifestările clinice pot avea un tablou foarte larg de forme subtile, cum ar fi modificările electrocardiografice minore sau cu aspecte congestive. S-au putut demonstra frecvent la necropsii zone de infarctizare, în absența datelor anamnestice de infarct miocardic. Este, de asemenea, de semnalat faptul că în formele de PNA survenite la copii există o incidență surprinzător de crescută a interesărilor arteriale coronariene. Mai tîrziu, vasculita coronariană la copil se asociază cu sindromul nodulilor limfatici mucocutanați. Aritmiile nu sînt frecvente, dar atunci cînd se produc, cea mai des întîlnită este flutterul atrial. Acesta se datorează probabil efectului direct al vasculitei asupra nodului sinuzal.

Scleroza sistemică progresivă (sclerodermia) (SSP)

SSP este o tulburare generalizată a țesutului conjunctiv, caracterizată prin fibroză și modificări degenerative în piele, sinovială, arterele digitale, precum și în parenchimul și arterele mici ale unor viscere, mai ales tubul digestiv, plămînii, inima și rinichii. Boala este de o severitate și o evoluție variabilă, cu un spectru clinic, care variază de la forma clasică a bolii (SSP cu sclerodermie difuză), în care există o îngroșare generalizată a pielii cu prinderea rapid progresivă a viscerelor, pînă la o formă caracterizată prin restrîngerea prinderii tegumentare (deseori numai degetele și fața) și trecerea unei lungi perioade de timp (deseori cîteva decade), pînă la apariția manifestărilor interne caracteristice (sindromul CREST).

Cu toate că etiologia SSP rămîne obscură, demonstrarea (la un număr semnificativ de pacienți) a unei varietăți de anomalii serologice și reacții imune celulare au sugerat importanța unor mecanisme imunologice în patogenia bolii. Aceste observații, împreună cu un număr de asemănări în trăsăturile clinice, constituie o dovadă a unei strînse legături între SSP și alte boli de țesut conjunctiv, mai ales boala lupică, dermatomiozita, polimiozita și variate sindroame *overlap*, care includ boala mixtă a țesutului conjunctiv.

Descrieri ale unor boli de piele asemănătoare cu sclerodermia au fost descoperite în scrierile antichității. Cu toate că Curzio (1753) a fost considerat deseori drept autorul primei descrieri detaliate a bolii, diagnosticul pus de el la o tînără femeie este discutabil.

Boala a fost identificată corespunzător de Grusolle și Forget în 1847 și desemnată drept „sclerodermie" de către Gintrac în același an. În ciuda faptului că sclerodermia a fost larg recunoscută și că mulți bolnavi erau cunoscuți ca avînd serioase afectări viscerale, natura sistemică a bolii nu a fost clar apreciată pînă de curînd. Numele de scleroză sistemică progresivă (SSP) a fost propus de Goetz în 1945.

Clasificarea sclerodermiei. *Scleroza sistemică progresivă*

a) Cu interesare difuză, sistemică, a pielii (sclerodermia afectînd trunchiul, fața și extremitățile — proximal și distal); cu tendință la apariția relativ precoce a afectării esofagiene, intestinale, cardiace, pulmonare și renale (boala „clasică").

Scanned with OKEN Scanner

b) Cu interesare relativ limitată a pielii (deseori numai degetele și fața). Ca fenomene clinice predomină calcinoza, fenomenul, Raynaud, disfuncția esofagiană, sclerodactilia și teleangiectaziile (prescurtat: CREST) și un interval mai lung pînă la apariția manifestărilor viscerale caracteristice (incluzînd hipertensiunea arterială pulmonară severă și ciroza biliară) = sindromul CREST și sindromul *overlap* (sclerodermatomiozita și boala mixtă a țesutului conjunctiv).

FORME LOCALIZATE (FOCALE) DE SCLERODERMIE

a) *Morfea*
1. morfea în plăci
2. morfea gutoasă
3. morfea generalizată
4. forme mai puțin tipice, morfea subcutanată, morfea keloidă.
5. morfea primară atrofică superficială, atrofodermia (Pasini-Pierini).

b) sclerodermia liniară
c) sclerodermia „en coup de sabre" ± hemiatropie facială.

STĂRI ASEMĂNĂTOARE CU SCLERODERMIA (INDUSE DE DROGURI)

a) boala policlorurii de vinil
b) fibroza indusă de tricloretilen
c) fibroza indusă de bleomicină.

Diagnosticul este ușor de pus în sclerodermia difuză. Varianta cunoscută de mult timp sub denumirea de acroscleroză a fost reactualizată de un raport care a sugerat că această combinație (CREST) reprezintă o varietate benignă de SSP, asociată unui prognostic mai favorabil decît forma clasică a bolii (adică SSP cu sclerodermie difuză).

La majoritatea acestor bolnavi, manifestarea inițială este fenomenul Raynaud, singur sau asociat cu edem al degetelor. Pe o statistică mai largă, vîrsta medie în momentul diagnosticului era 49 ani, cu o medie de 10 ani după apariția primelor simptome. În perioada pînă la diagnostic, acești bolnavi erau considerați ca avînd boală Raynaud sau sindrom Raynaud.

Termenul de sclerodermie s-a aplicat nu numai modificărilor cutanate a SSP, dar și unui grup heterogen de afecțiuni desemnate drept „sclerodermie localizată" (focală) în care găsim o fibroză dermică circumscrisă. Îngroșarea și dispariția elasticității tegumentare la acești bolnavi poate fi greu de deosebit față de cea din SSP, dar există unele diferențe histologice și clinice, pentru diferențierea acestor entități.

Există o asemenea serie de afecțiuni în care există modificări tegumentare ce pot semăna cu cele din sclerodermie („pseudosclerodermia"). De obicei, diagnosticul acestora este ușor, deoarece ele nu au componenta viscerală a SSP și prezintă și alte caractere diagnostice proprii.

Evoluție și prognostic. Sclerodermia poate evolua acut, subacut și cronic.

Fenomenele acute sînt rapid mortale. Boala obișnuită evoluează ani de zile, cu perioade de exacerbări și remisiuni, uneori lent progresiv; prognosticul rămîne totdeauna rezervat.

Microstomia face alimentația dificilă, iar deformările mutilante, în special la nivelul mîinilor, fac din bolnav un infirm.

Prinderea cutiei toracice creează dispnee prin tulburări în mecanica respiratorie. Boala este mai rapid evolutivă la sexul masculin, cu o vîrstă de peste 50 de ani. Scleroza pulmonară difuză și nefropatia cu hipertensiunea

Scanned with OKEN Scanner

arterială malignă dau un prognostic grav. Afectarea intestinului poate duce la ocluzie intestinală cu un prognostic infaust. Asocierea cu o neoplazie întunecă de asemenea prognosticul. Sfîrşitul bolnavului de sclerodermie este dat de starea de caşexie, insuficienţă renală şi cardiacă şi de infecţiile supraadăugate.

Manifestările cardiace. Frecvenţa atingerii cardiace în sclerodermie a fost diferit interpretată. Medsger şi Rodnan comunică o proporţie cuprinsă între 9 şi 17 la o sută de bolnavi de SSP, iar Sackner găseşte 72% la examenele necroptice. Această discordanţă se atenuează, dacă se iau în consideraţie tulburările ECG, care se întîlnesc cu o frecvenţă de 51% (Bennet) şi 72,3%, după Cozzi-Smith. La examenele ecocardiografice se găseşte o atingere cardiacă în sclerodermie la 69% din cazuri. Ceea ce reprezintă o dificultate, este separarea atingerii cardiace primare de cea secundară leziunilor respiratorii şi renale.

— *Interesarea pericardică.* Atingerea pericardică se întîlneşte rar ca expresie clinică în sclerodermie: 7% (Worther).

Studiile ecografice arată însă o proporţie de 41% atingere pericardică. Examenele anatomice consemnează o proporţie de 53—72% pericardite. Menţionăm că leziunile anatomice fibroase sau fibrinoase sînt nespecifice. S-a comunicat un singur caz de pericardită constrictivă. În mod obişnuit, se mai susţine şi alterarea microcirculaţiei coronariene în sclerodermie (Dubois).

Insuficienţa cardiacă dreaptă şi stîngă este de asemenea foarte greu de apreciat. Frecvenţa lor este de 10—15%, după Bukley.

Insuficienţa cardiacă este un risc sever în sclerodermie. Mai întîlnim, de asemenea, insuficienţa ventriculară stîngă prin hipertensiune arterială. Bennet o întîlneşte în 23% din cazuri. HTA izolată este întîlnită într-o proporţie de 23%, iar asociată cu atingere renală în 38% (Bukley).

Botstein recomandă a se evita diureticele excesive cu depleţie volemică, deoarece există pericolul accelerării evoluţiei către insuficienţa renală prin ischemie corticală.

— *Insuficienţa ventriculară dreaptă prin fibroza pulmonară şi hipertensiunea pulmonară sînt de asemenea întîlnite.* La necropsie se notează o proporţie de 48% hipertrofie ventriculară dreaptă. Fibroza pulmonară este găsită la examenele necroptice în proporţie de 70%, iar hipertensiunea arterială pulmonară în proporţie de 33%. Hipertensiunea arterială pulmonară este mai frecventă în sindromul CREST (60%). Arteriolita pulmonară este cauza principală a hipertensiunii arteriale pulmonare (hiperplazia intimei şi a mediei).

— *Atingerea miocardică specifică.* West descrie o miozită periferică şi o miocardită. Fibroza miocardică specifică a sclerodermiei este cea mai frecventă (Lackver). La examenul necroptic se constată distribuirea inegală a ţesutului fibros în cele două ventricule fără topografie perivasculară, fiind un adevărat mozaic cu zone miocardice indemne. Uneori, fibroza se asociază cu zone de necroză în benzi eozinofile transversale. Ele corespund fenomenului Raynaud coronarian. În mecanismul interesării miocardice în sclerodermie s-a incriminat şi rolul complexelor imune circulante. Examenele ecocardiografice arată prezenţa unei hipertrofii septale asimetrice.

Interesarea endocardică este întîlnită în mod excepţional. Bukley, în cercetările sale, nu semnalează nici o leziune valvulară.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie: hipertensiunea pulmonară și hipertensiunea arterială de cauză renală sînt cauzele principale ale manifestărilor cardiace. Pericarditele recidivante sînt frecvente, dar ajung rar la o pericardită constrictivă. Uneori putem găsi și o pericardită cu revărsat, mai ales de tip fibrinos. La nivelul miocardului, sclerodermia produce o atrofie și o degenerescență a fibrelor musculare. ECG arată tulburări de ritm, tulburări de conducere, scăderea amplitudinii QRS și depresiunea segmentului ST.

Dermatopolimiozita

Istoricul dermatopolimiozitei se poate împărți în două etape. Prima este aceea în care boala descrisă de Wagner (1863) prezintă o simptomatologie foarte variată, iar a doua constă în eforturile multor autori de a regrupa sau contura unele clasificări ale diferitelor forme de dermatomiozite sau polimiozite.

Wagner, în 1863, descrie un caz de boală degenerativă a musculaturii cu inflamație. După aceea, și alți autori descriu cazuri asemănătoare, conturînd astfel simptomatologia dermatomiozitei și polimiozitei, dar nici una nu a corespuns tuturor criteriilor. Ceea ce s-a reușit însă a fost acceptarea de către majoritatea autorilor a unicității diferitelor forme de dermatomiozită și polimiozită. Se preferă a se uni în aceeași primă grupă dermatomiozita și polimiozita adultului, descriindu-se mai întîi cele două aspecte extreme, care sînt cele mai frecvente, pe de o parte dermatomiozita acută, iar pe de altă parte polimiozita subacută cronică. Un loc important este acela al asocierii dermatomiozitei cu cancerul. Evoluția ideilor privind polimiozita și dermatomiozita arată și dificultatea de a se da o definiție polimiozitei și dermatomiozitei. Totuși, în ultima vreme polimiozita se definește ca o afecțiune a mușchiului striat, care antrenează un sindrom algic cu predominanță rizomelic, avînd ca suport morfologic un proces inflamator miotoxic, cu un mecanism nespecific, asociindu-se unor atingeri inflamatorii ale altor țesuturi, sau altor entități nosologice apropiate. Este de la sine înțeles că este greu să se stabilească criterii de diagnostic, întîlnindu-se unele dificultăți. Printre aceste dificultăți putem enumera nespecificitatea celor mai multe semne clinice și paraclinice, la care se adaugă și posibilitatea asocierii altor afecțiuni (în mod deosebit colagenoze).

Diagnostic. Sistemul de criterii propus de autorii francezi comportă o notare cifrată pentru fiecare element de diagnostic. Se pot lua în discuție pentru această notare următoarele semne:

1. Semne clinice	
— mialgii cu predominanță proximală	2
— deficit muscular cu predominanță proximală	1
— semne cutanate caracteristice	3
2. Creșterea enzimelor serice sau creatinuriei	2
3. Semne electrice	
— traseul miogen	1
— traseul miozitic	2
4. Semne histologice	
— degenerescență, necroza, regenerarea fibrelor	1
— infiltrat inflamator	1
— atrofie perifasciculară	4

Scanned with OKEN Scanner

La acestea, se poate adăuga și criteriul terapeutic; corticosensibilitatea sindromului muscular, care este notată cu cifra 3.

Diagnosticul de polimiozită se poate pune dacă suma cifrelor întîlnite la un bolnav este egală sau superioară cifrei de 6.

Forme clinice de polimiozite. Este foarte greu să se facă o clasificare strictă a polimiozitei, deoarece există o multitudine de factori, care concură la apariția ei. Se știe că o polimiozită acută poate deveni cronică și o formă subacută poate fi întreruptă de episoade acute. De asemenea, prezența sau absența semnelor cutanate este variabilă, depinzînd de evoluția bolii sau de forma clinică. Pentru aceste motive, o descriere foarte schematică ar putea să se îndepărteze de realitate. Totuși, se descriu din punct de vedere clinic următoarele forme:

— dermatomiozita și polimiozita adultului;
— formele care se asociază cancerului;
— formele clinice ale copilului;
— formele asociate cu sindroamele de frontieră;
— cazurile particulare de polimiozită segmentară.

Examenul bioptic ne orientează asupra diagnosticului.

Trăsăturile caracteristice ale biopsiei musculare la bolnavii cu polimiozită:

1. Degenerescența fibrelor musculare, uneori cu vacuolare.

2. Regenerarea, indicată de bazofilia sarcoplasmică, cu nuclei veziculari mari și nucleoli proeminenți.

3. Necroza parțială sau totală a fibrei musculare (fibre mîncate, roase) și fagocitoza resturilor de către macrofage.

4. Mărirea diferenței între dimensiunile fibrelor, fără hipertrofia fibrelor individuale.

5. Infiltrat celular interstițial mononuclear și/sau perivascular.

6. Atrofie perifasciculară.

7. Fibroza interstițială.

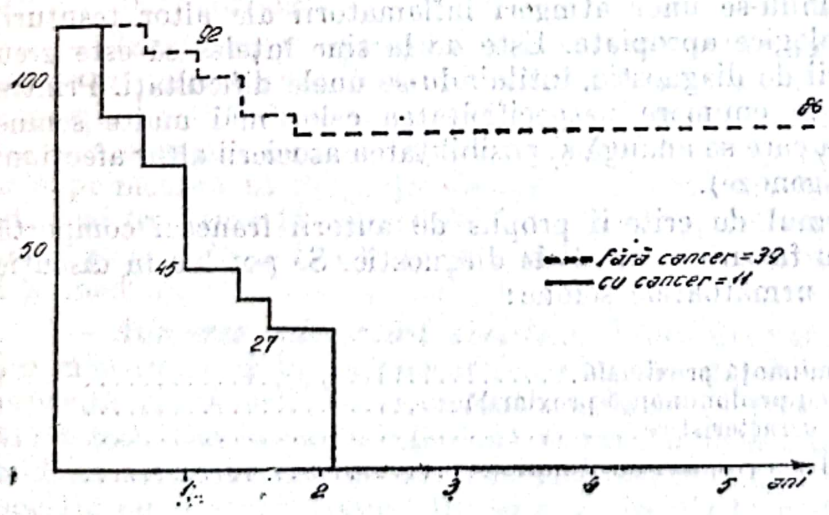


Fig. 5 — Curba de supraviețuire în polimiozită (după Haupt).

Prognosticul dermatopolimiozitei depinde de prezența tulburărilor de deglutiție, cu atît mai mult cu cît se poate asocia și un cancer esofagian (fig. 5).

Manifestările cardiace în dermatopolimiozită au fost semnalate încă din 1899 de către Oppenheim, apoi de către Shearn, care a descris pericardita dermatopolimiozitică. Van Bogaert a descris leziuni cardiace în două cazuri

Scanned with OKEN Scanner

de dermatopolimiozită acută, iar Siguier comunică primul caz de bloc atrioventricular, tratat prin implantarea unui cardiostimulator. Alte lucrări mai recente au precizat unele caracteristici ale atingerii cardiace în dermatopolimiozită. În sinteză, aceste trăsături caracteristice ar putea fi astfel schematizate.

Există un contrast frapant între raritatea manifestărilor cardiace ca expresie clinică și frecvența leziunilor constatate la necropsie.

Incidența acestor leziuni este foarte greu interpretată, deoarece evoluția benignă a unor cazuri tratate nu ne permite a face această comparație. Haupt prezintă o cazuistică puțin numeroasă cu evoluție letală din cauza unei atingeri cardiace (3 cazuri de insuficiență cardiacă, la un număr de 43 bolnavi de dermatopolimiozită). În același timp, examenele paraclinice arată numeroase anomalii electrocardiografice, ecocardiografice etc. Acestea sînt întîlnite în următoarele proporții:

— 50% tulburări electrocardiografice, pe un număr de 48 cazuri (Godeau);

— 52% tulburări electrocardiografice pe 21 de cazuri (Gaudiener).

— 75% tulburări ecografice (Godeau).

Aceste procente se corelează mai bine cu constatările anatomice (44% de către Haupt.

Analizate, aceste tulburări se prezintă astfel:

1. tulburările electrocardiografice minore sînt: tahicardii sinusale, tulburări de repolarizare, extrasistole ventriculare, tulburări de ritm atrial, alterarea funcției ventriculare stîngi în stadiul infraclinic.

2. Tulburările de repolarizare pot fi expresia unei pericardite, rar confirmate prin puncție.

Examenul ecografic ne poate da elemente mai bogate pentru susținerea diagnosticului.

Corticosensibilitatea acestor pericardite explică raritatea lor, în ceea ce privește depistarea.

3. Frecvența prolapsului valvular mitral, asociat polimiozitei a fost de asemenea comunicat recent.

4. Există posibilitatea apariției sindromului hiperkinetic (studiile lui Babka).

5. Posibilitatea atingerii coronariene este de asemenea descrisă în dermatopolimiozită. Au fost descrise cazuri de angor sau infarct miocardic la subiecții tineri netratați cu cortizon (2 cazuri din 48 de bolnavi, de către Hersok). Cohn comunică un caz de infarct la un bolnav polimiozitic, fără leziuni ocluzive ale vaselor mari. Există și cazuri de infarct la bolnavi cu dermatopolimiozită, la care s-au găsit ateroame coronariene, mai ales în cazul celor tratați cu cortizon. În același timp, unii bolnavi prezintă și leziuni la nivelul vaselor mici, rezultate prin hiperplazie musculară a mediei, cu proliferare intimală.

6. Tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare se pot de asemenea întîlni. Blocul atrioventricular complet, responsabil de sindromul Adams-Stokes, a fost comunicat de către Christensen. Siguier a prezentat o bolnavă de 47 de ani, suferind de polimiozită, care a prezentat o sincopă legată de un bloc atrioventricular complet. Alte publicații arată o cazuistică mai rară, cu tulburări de conducere intraventriculare (5%, după Siguier). Blocul de ramură dreaptă și hemiblocul anterior de ramură stîngă

Scanned with OKEN Scanner

au fost de asemenea comunicate. Blocurile trifasciculare au fost semnalate de către Dubois la 3 cazuri. Aceste tulburări de conducere în dermatopolimiozită au ca mecanism de producere leziuni de fibroză, interesînd ţesutul de conducere, cu sau fără infiltrat limfoplasmocitar şi necroză în bandă.

7. Insuficienţa cardiacă în polimiozită a fost descrisă mai rar. Sînt descrise cazuri ce prezintă o insuficienţă ventriculară dreaptă, ca o consecinţă a unei pneumopatii intercurente sau a unei fibroze interstiţiale difuze. Godeau prezintă un caz de insuficienţă cardiacă globală, mai puţin sensibil la tratamentul corticoid.

Miocardita interstiţială difuză poate duce la apariţia unei insuficienţe cardiace globale. Mecanismul apariţiei insuficienţei cardiace la bolnavii cu dermatopolimiozită este complex şi mai puţin cunoscut. Fără îndoială că un rol adjuvant îl are şi retenţia hidrosalină, dată de corticoterapie.

Din punct de vedere clinic, insuficienţa cardiacă ar putea surveni în două variante:

a) insuficienţa cardiacă terminală — întîlnită în polimiozitele severe, evolutive, rezistente la tratamentul cu corticosteroizi;

b) a doua posibilitate este insuficienţa cardiacă inaugurală, reprezentată printr-un tablou clinic al unei cardiomiopatii de alură primitivă. Aceste cazuri prezintă în mod frecvent tromboze endocavitare.

8. În sfîrşit, mai sînt descrise cazuri de miocardite acute, induse de tratamentul cu penicilamină.

Policondrita atrofiantă (PCA) sau recidivantă

PCA nu este o boală atît de rară, fiind publicate 300 de cazuri de către Godeau. Boala interesează ambele sexe şi poate surveni la orice vîrstă. Este o boală inflamatorie cronică, interesînd cartilajele extraarticulare, dar şi

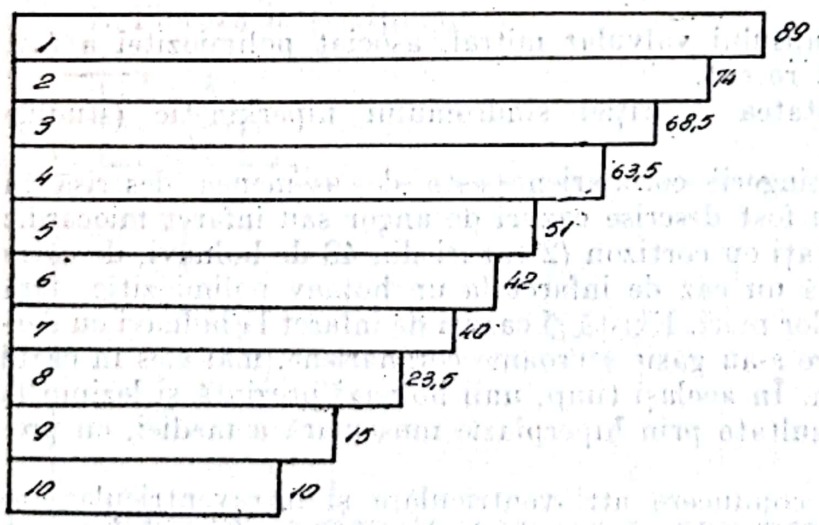


Fig. 6 — Frecvenţa principalelor simptome şi semne în policondrita atrofiantă (studiu pe 203 cazuri — Vinceneux).

cu prinderea unor cartilaje articulare şi a altor ţesuturi. Este o boală ce afectează pavilionul urechii, laringele, traheea şi bronhiile. De aceea, vom întîlni o condrită recidivantă traheo-bronhică, a laringelui, a pavilionului urechii (fig. 6). Din punct de vedere umoral, vom întîlni anticorpi anticartilaginoşi şi anticolagen de tip II.

Scanned with OKEN Scanner

Disolonul (dapsonul) este medicamentul care dă unele rezultate. Condrita nazală dă bolnavului aspectul unui „facies de boxeur", condrită la nivelul cartilajelor laringelui şi arborelui traheobronşic poate duce la o bradipnee inspiratorie avînd un prognostic foarte grav — prin colapsul laringotraheobronşic.

Manifestări cardiace. Manifestările cardiovasculare sînt prezente în proporţie de 24%, într-o serie de 54 de bolnavi (Haupt). Uneori boala evoluează cu aceste manifestări, iar alteori apar ca nişte complicaţii terminale (fig. 7).

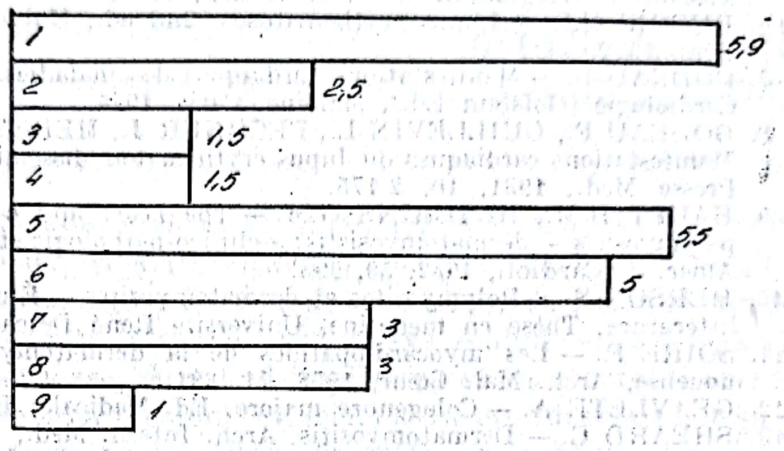


Fig. 7 — Determinările cardiace ale policondritei atrofiante (după Vinceneux).

Insuficienţa aortică este complicaţia cea mai frecventă. Ea evoluează cu sau fără dilatare anevrismală a aortei ascendente. Leziunile întîlnite sînt asemănătoare cu cele din spondilartrita anchilozantă sau displazia ereditară a ţesutului conjunctiv. În acest cadru sînt descrise tulburările de ritm şi de conducere. Trombozele venoase superficiale şi migratorii, precum şi arterita membrelor inferioare sînt, de asemenea, descrise la unele cazuri.

O valvulopatie mitrală este mai puţin frecventă, corespunzînd unor leziuni heterogene, ca: dilatarea inelului valvular, alterarea ţesutului elastic, prezenţa unui infiltrat inflamator cronic, vegetaţii, prolaps valvular mitral etc. (tabelul VI).

TABELUL VI

MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN P.C.A.
(STUDIU PE 37 DE CAZURI — GODEAU)

Natura leziunii	Număr cazuri
Valvulopatii aortice:	16
a) prin dilatarea inelului	8
b) prin leziuni valvulare	3
c) prin mecanism neprecizat	5
Valvulopatie mitrală	9
Tulburări de ritm şi de conducere	13
Atingere miocardică	3
Atingere pericardică	5
Miocardită (la examenul necroptic)	6

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. BLETRYO, SCHEUBLE, LEVÈQUE D., GUILLEVIN L., CEREZE PH., GODEAU P. — Cardiomiopathie sclérodermique, Ann. Méd. Int., 1982, 133, 84.
2. BUKLEY B.H., RIDOLFI R.L., SALIER W.R., HUTCHINS G.M. — Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A case of cardiac dysfunction, Circulation, 1976, 53, 483.
3. CHANG R.W. — Cardiac manifestations of S.L.E., Clin. Rheum. Dis., 1982, 197.
4. COHN H., SINFIELD J.L. — Myocardial infarction in dermatomyositis, Cutis, 1979, 23, 672.
5. CIOBANU V., POPESCU D., BOICESCU L., MANOLESCU N., IONESCU R. — Vasculitele crioglobulinemice, Med. Int., 1985, 5.
6. DUBOIS E.L. — Lupus erythematosus, 2nd ed., University of Southern California Bess, 1976.
7. GODEAU P. — Manifestations cardiaques des maladies du collagène, Conférence de Cardiologie (Gofstein Ed.), Maloine, Paris, 1974.
8. GODEAU P., GUILLEVIN L., FECHNER J., HEREMAN G., WECHSLER B. — Manifestations cardiaques du lupus erythemateu disséminé, 103 observations, Nouv. Presse Méd., 1981, 10, 2 175.
9. HAUPT H.M., HUTCHINS G.M. — The heart and cardiac conduction system in polymyositis — dermatomyosistis: a clinico-pathologic study of 16 autopsied patients, Amer. J. Cardiol., 1982, 50, 998.
10. HERSON S. — Polymyosites et dermatomyosites — Étude de 50 cas et revue de la littérature, Thèse en médecine, Université René Descartes, Paris, 1979.
11. SOIRE R. — Les myocardiopathies de la dermatomyosites et de la périarthérite noueuse, Arch. Mal. Cœur, 1978, 71, 391.
12. GEAVLETE A. — Colagenoze majore, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
13. SHEARD C. — Dermatomyositis, Arch. Intern. Med., 1981, 88, 640.
14. PURICE S. — Interesare cardio-vasculară în colagenoze (Masă rotundă), Consfătuire USSM filiala Bucureşti, mai 1980.
15. SUŢEANU ŞT., MOISE A. — Actualităţi în terapia bolilor de colagen, în: Actualităţi în medicina internă, Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
16. WOOLTON J.N., ADAMS R.D. — Polymyositis, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

Factorul natriuretic atrial

EUGENIA GHERASIM

În ultimii 30 de ani homeostazia sodiului, potasiului, apei și implicit a presiunii arteriale, precum și a condițiilor patologice, care sînt însoțite de dereglarea acestei homeostazii, au fost amplu studiate de fiziologi, fiziopatologi, clinicieni și terapeuți. Studiile privind axa renină — angiotensină — aldosteron au fost fructuoase, dovedind implicarea sa în controlul excreției de sodiu și apă, în reglarea tensiunii arteriale și în producerea unor sindroame edematoase. Cu toate progresele realizate în această direcție și în cunoașterea mai precisă a fiziologiei renale, au rămas, însă, numeroase necunoscute privind condițiile fiziologice și patologice, care reglează eliminarea de sodiu și apă, controlul secreției de renină, precum și al altor factori, care modulează funcția renală și homeostazia presională (4). Cercetările au plecat pe o altă pistă, în speranța izolării unor noi mecanisme nervoase și/sau morale, care să explice aceste necunoscute.

Studiile de fiziologie, efectuate pe animalul intact, au arătat că ori de cîte ori cei doi factori mai importanți ai reglării excreției de sodiu — rata filtratului glomerulat (RFG) și nivelul aldosteronului — sînt controlați experimental, animalul respectiv poate încă să-și regleze excreția de sodiu în raport cu aportul (3). În experiment, dacă RFG și aldosteronul sînt menținute constante, perfuzia i.v. de ser fiziologic este urmată de o diminuare a reabsorbției de sodiu și consecutiv de o creștere a excreției sale.

Fenomenul prin care un aport crescut de sodiu duce la o excreție crescută de sodiu, independent de orice creștere semnificativă a RFG sau de diminuare a nivelului de aldosteron, este cunoscut în fiziologie sub numele de „efectul celui de-al treilea factor" (Wardener și colab.).

Începînd din 1978 s-au emis mai multe ipoteze privind existența și efectul celui de-al treilea factor. În ultimii trei ani se conturează tot mai clar, atît pentru fiziologi, cît și pentru clinicieni, că în homeostazia sodiului ntervine încă un hormon, numit de cei care l-au identificat, sintetizat și cercetat, drept hormonul natriuretic. Acest nou hormon pare să înglobeze mai toate acțiunile factorului trei (4).

Scanned with OKEN Scanner

Bazele experimentale

O legătură dintre atriul drept şi stîng şi funcţia renală a fost sugerată încă în urmă cu 30 ani de către Henry Gauer şi Reevs. Ei au observat că destinderea atriului stîng prin umflarea unui balon la clinii anesteziaţi este urmată de creşterea diurezei. Aceleaşi rezultate le-au obţinut, ceva mai tîrziu, Linden şi colab., prin umflarea unui balon mai mic în venele pulmonare, la joncţiunea lor cu atriul stîng. Creşterea fluxului urinar era însoţită de excreţia unei cantităţi mai mari de sodiu. Întrucît efectul apărea numai la animalele cu nervii vagi intacţi (îngheţarea sau secţionarea lor fiind urmată de abolirea efectului), ambele grupe de cercetători au ajuns la concluzia că sistemul nervos vegetativ are un rol important în producerea fenomenului şi că stimularea receptorilor nervoşi atriali este urmată de diminuarea activităţii nervoase, transmisă rinichilor prin intermediul nervilor vagi (5, 15, 22).

Receptori similari de distensie *(stretch)* de la nivelul atriului stîng joacă un rol important în mecanismul reflex, care leagă modificările de volum ale atriilor cu răspunsul homeostatic al rinichilor. Totuşi, aceiaşi autori au observat că distensia venei cave superioare sau inferioare nu este urmată de modificarea diurezei. Ulterior, cele două grupe de cercetători au obţinut o diureză şi natriureză semnificative, deşi mai puţin marcate, chiar atunci cînd rinichiul era denervat sau perfuzat izolat (5, 15).

Pornind de la aceste experienţe, autorii au emis o nouă ipoteză privind existenţa unei alte influenţe hormonale asupra natriurezei şi diurezei; după ei, distensia atriului ar fi urmată de inhibiţia eliberării hormonului antidiuretic (ADH) (5).

Descoperirile respective au generat un interes deosebit asupra posibilităţii existenţei unei legături între receptorii atriali şi rinichi. Astfel, Beortschi şi colab. (cit. de 5) au ajuns la concluzia că în atriu sînt mai multe tipuri de receptori: unii sînt sensibili la modificările de volum atrial şi sînt influenţaţi de întoarcerea venoasă, alţii sînt mecanoreceptori şi al treilea tip sînt osmoreceptori. Receptorii au fost amplu studiaţi de Coleridge şi colab., care au încercat să-i localizeze şi să-i caracterizeze din punct de vedere structural şi funcţional. Ei au fost definiţi ca receptori beta consideraţi a fi responsabili de diminuarea eliberării de arginin-vasopresină (ADH) şi de diminuarea tonusului simpatic la nivelul rinichiului (5, 15).

Alte cercetări, efectuate de Baisset şi colab., au demonstrat că distensia atriului drept la clinii anesteziaţi este urmată de creşterea de 4 ori a excreţiei de sodiu şi aceasta coincide cu diminuarea marcată a concentraţiei de aldosteron în sîngele venos suprarenal. Cercetările lui Baisset şi colab. au fost confirmate de Anderson şi colab. şi Brenann şi colab. (cit. de 5), care au constatat că distensia atriului drept nu duce la diminuarea concentraţiei de ADH, dar este responsabilă de o scădere semnificativă a activităţii reninei plasmatice şi aldosteronului.

Pentru majoritatea fiziologilor, devenea astfel tot mai clar că, în producerea diurezei şi a natriurezei cu punct de plecare atrial, sînt interesate cel puţin două componente: unul neuronal, legat de sistemul nervos vegetativ şi altul hormonal, legat de ADH şi de sistemul renină-aldosteron (4, 5, 14).

Scanned with OKEN Scanner

Behn și colab. au fost printre primii, care au studiat efectele imersiei întregului corp în apă, cu excepția capului, asupra diurezei (cit. de 5). Experiența a fost urmată de creșterea semnificativă a diurezei, de creșterea volumului sanguin și a debitului cardiac, precum și de diminuarea rezistenței periferice.

Aceeași experiență a fost repetată la om de către Epstein. Ea a fost urmată de creșterea debitului cardiac, a natriurezei, kaliurezei și diurezei și de o diminuare promptă a activității reninei plasmatice și a concentrației de aldosteron. Efectul a apărut la aproximativ 30 minute de la imersia întregului corp în apă, la temperatura constantă de 34,5°C. Aceste modificări nu s-au însoțit de modificarea filtratului glomerular și a fluxului sanguin renal.

Scaley și Laragh (22) au confirmat cercetările menționate anterior, dar au observat că aceleași modificări apar la animale și oameni prin creșterea volumului sanguin sau prin administrarea de sare.

Rezultatele erau oarecum diferite atunci cînd se realiza imersia întregului corp în apă. Astfel, Graveline și Jackson au observat că în aceste condiții subiecții, fie animale sau oameni, elimină o urină cu o densitate în jur de 1002—1004, cu o netă diminuare a osmolarității, dar cu o creștere de 2—4 ori a natriurezei.

Pornind de la aceste experiențe, Wardener și colab. au fost primii care au emis ipoteza intervenției unui al treilea factor în metabolismul sodiului, care ar putea fi de natură hormonală (3, 4). Wardener a ajuns la această concluzie în urma experienței efectuate pe ciinii anesteziați, la care s-a obținut o creștere de 50—100% a excreției de sodiu în urma creșterii volumului sanguin prin perfuzie cu soluție Ringer izotonă, perfuzie de albumină, sînge integral sau soluție de Dextran. Natriureza apărea în absența modificărilor ratei de filtrare sau ale secreției de aldosteron. În experiment s-a mai observat, de asemenea, că atît diureza, cît și natriureza produse în astfel de împrejurări erau semnificativ mai mari la ciinii normali hidratați decît la cei deshidratați (cit. de 22).

Un pas înainte în lămurirea misterului „factorului trei" l-au făcut Clackson și colab. (cit. de 5), care au reușit purificarea a două substanțe din plasmă, una cu greutate moleculară de aproximativ 500 daltoni și cu acțiune rapidă și alta cu greutate mai mare de 10 000 daltoni, dar cu efect mai lent și prelungit. Factorul cu greutate mai mică, studiat de Raghavan și Gonick, s-a dovedit a avea o acțiune inhibitorie pe activitatea Na^+/K^+ — ATP-azei și stimulatorie pe activitatea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei. Studiate ulterior, s-a văzut că aceste substanțe au o imunoreactivitate asemănătoare ouabainei și se comportă ca și compușii endogeni digoxină — *like* de unde și numele de endoxine, dat acestor substanțe (5, 22).

Studiind în continuare aceste substanțe, Mac Gregor și Wardener au observat că concentrația inhibitorie a activității Na^+/K^+ — ATP-azei era de 25 ori mai mare cînd animalele erau supuse unei diete cu o concentrație crescută de sodiu, decît atunci cînd consumau o dietă săracă de sodiu. Aceiași autori, în urma studiilor pe șobolani hipertensivi și rezistenți la sare, au emis ipoteza intervenției celui de-al treilea factor în patogenia hipertensiunii esențiale, în special în formele cu activitate reninică scăzută (61).

Studiile lui Dahl și colab., utilizînd parabioza între șobolanii rezistenți la sare și cei sensibili, au observat că hipertensiunea se poate transfera de la o tulpină la alta. După acești cercetători, rinichiul sensibil la sare ar putea

Scanned with OKEN Scanner

fi originea unui agent hipertensiv, care ar putea trece joncțiunea și că susceptibilitatea la hipertensiune, indusă de sare la aceste tulpini de șobolani ar putea fi transferată șobolanilor rezistenți la sare prin parabioză.

Experiențele capitale ale lui Bold și colab., efectuate în anul 1979, au reîndreptat cercetările asupra unui hormon cu efect natriuretic. Ei au observat că extractul atrial cardiac injectat la șobolanii anesteziați are un efect marcat și rapid asupra diurezei și natriurezei și că efectul nu apare prin injectarea homogenatelor de ventricul cardiac. Aceiași cercetători au observat că extractele scad tensiunea arterială, probabil printr-un mecanism, în care este implicată și excreția renală de sodiu (4, 5, 15, 35).

Date generale asupra factorului natriuretic atrial (FNA)

Origine. Pornind de la experiențele inițiale ale lui Bold și colab., mai multe grupe de cercetători au studiat celulele musculare atriale, acordînd o atenție deosebită celor care conțineau granule în interiorul lor. S-a emis astfel părerea că granulele ar putea să conțină o substanță, care, eliberată în sînge, ar interveni în reglarea diurezei și natriurezei (5, 7, 14, 15).

Granulele din miocitele atriale au fost identificate pentru prima oară de Kisch în 1956 și studiate ulterior în 1964 de către Jamieson și Palade. Ele se aseamănă cu granulele din celulele endocrine, care secretă hormoni de natură peptidică, din care cauză au fost numite granule specifice, spre a fi deosebite de lizozomi și de alte organite celulare (5). Numărul cardiocitelor cu granule variază în raport cu mărimea animalului și sînt de 2,5 ori mai numeroase în celulele atriului drept decît în cel stîng; ele, de asemenea, sînt mai numeroase în auricul decît în atriu și în regiunea subepicardică. Diametrul lor variază de la 0,2—0,5 μm la șobolani, dar la om diametrul lor are în medie 0,25 μm. Granulele au fost identificate în celulele atriale ale tuturor speciilor de mamifere, dar lipsesc din celulele ventriculului. În 1971, Bencosme și cu Berger le-au identificat și în cardiocitele unor specii de vertebrate nemamifere (amfibii, reptile și păsări) (14, 14 bis, 22).

Granulele sînt situate în celule la unul din polii nucleului, ocazional la ambii poli, fiind răspîndite printre elementele complexului Golgi (5, 14 bis). Ele constau din cisterne, cu suprafață netedă, sau din grămezi de mici vezicule, pline cu un material fin granular. Numărul lor este foarte variabil, fiind în funcție de aportul de sare sau apă, sau de lipsa de sare sau apă, sau de adrenalectomie. Administrarea unor substanțe de tipul rezerpinei sau betablocantelor crește semnificativ numărul lor (O. Kanoto și colab.). După cum au demonstrat Cantin și colab. în 1982, granulele conțin proteine sintetizate inițial în reticulul endoplasmic al complexului Golgi (5, 14); ele, însă, nu conțin renină și catecolamine, iar activitatea renină-*like* se datorește catepsinei (Bold și Cantin). Distribuția inegală a granulelor între atriul drept și cel stîng a fost demonstrată elegant în experiment. Astfel, restricția totală de apă timp de 5 zile, este urmată de creșterea numărului de granule din atriul drept, cele de la nivelul atriului stîng nefiind influențate: administrarea numai de sare sau de sare împreună cu DOCA diminuă considerabil. numărul de granule din atriul drept, neinfluențîndu-le pe cele din atriul stîng. Restricția de sare pe timp de trei săptămîni este urmată de creșterea semnifi-

Scanned with OKEN Scanner

cativă a numărului de granule la nivelul atriului stîng, fără modificarea numărului lor de la nivelul atriului drept (Hatt, Marie, Beucosme și Bold). În schimb, încărcarea cu apă duce la diminuarea semnificativă a granulațiilor de la nivelul atriului drept.

Utilizînd tehnicile de încorporare de aminoacizi marcați și tehnicile cu anticorpi (Sternberger și Coons) s-a ajuns la concluzia că factorul natriuretic atrial (FNA) este localizat în aceste granule specifice (5, 14, 14 bis).

Structură. Primele încercări de purificare, efectuate la diferite specii de animale și la om au dus la concluzia că substanța este un peptid cu o greutate moleculară, care variază de la 3 000 la 15 000.

Inițial au fost izolate două peptide: una cu greutate moleculară mică și alta cu greutate moleculară mare, ultima producînd o ușoară relaxare a mușchiului neted *in vitro* sau *in vivo* și o acțiune natriuretică și diuretică (5, 14, 15, 35).

Pentru izolarea peptidului cu greutate moleculară mică, cunoscut sub numele de „atriopeptină", s-a utilizat cromatografia în rășini schimbătoare de ioni și cromatografia în lichid în faza reversibilă. Cît privește peptidul cu greutate moleculară mare, cunoscut sub denumirea de *atriopeptigen*, el este lipsit de activitate pe preparate izolate de mușchi neted intestinal sau pe organele *in vitro*, dar își schimbă activitatea, atunci cînd este supus unei proteolize blînde *in vitro*. Astfel, atunci cînd este incubat cu 1 unitate/ml de tripsină la temperatura camerei, apare o activitate spasmolitică crescută, iar produsul migrează pe coloanele de Sephadex în mod identic cu greutate moleculară mică. S-a ajuns astfel logic la concluzia că substanța cu greutate moleculară mare este precursorul celei cu greutate moleculară mică (14, 35).

Ulterior, purificarea omogenizatelor de atrii de șobolani a dus la izolarea a trei fracțiuni: una cu greutate moleculară mică alta cu greutate moleculară intermediară și alta cu greutate moleculară mare (14).

Structura peptidului cu greutate moleculară mare a fost elucidată prin analiza secvenței aminoacizilor. Din ea au fost izolate un număr de trei peptide cu lungime variată pînă la 33 Am Ac cu activitate diuretică, natriuretică și vasodilatatoare. Toate peptidele izolate conțin același nucleu de 17 aminoacizi, cu o legătură cistină-disulfid, dar cu lungimi ale N terminal diferite (5, 14,14 bis, 35).

Structura preprohormonului de șobolan are 152 aminoacizi (AmAc), față de preprohormonul uman, care are numai 151 AmAc, fără cele două reziduuri Arg-Arg la carboxilul t erminal. Prin pierderea unui reziduu de 24 Am Ac se generează un propeptid cu 126 Am.Ac, numit Atriopetigen, care este forma primară, prin care peptidul este stocat în granulele perinucleare ale celulelor atriale. Există un nivel bazal de *atriopeptină* în circulație, ceea ce sugerează că ea este eliberată continuu la un nivel foarte scăzut. Forma circulantă primară, care a fost izolată din plasmă, este o atriopeptină cu 26 aminoacizi, cu o greutate moleculară mică. Prin studii de genetică s-a reușit identificarea genelor, care codifică FNA la om și șobolan (14, 14 bis, 22, 35). Yang Feng și colab. (cit. de 14) au demonstrat că gena FNA este localizată în brațul scurt al cromozomului 1 la om și la nivelul comozomului 4 la șoarece. Revenind la structura peptidelor izolate (cu un număr mic de AmAc), s-a observat că în circulație există numai o singură formă, ceea ce i-a făcut pe majoritatea cercetătorilor să emită ipoteza că izolarea unei multitudini de

Scanned with OKEN Scanner

peptide se datorește proteolizei incomplete și diferențelor apărute în cadrul proceselor de purificare. Pentru simplificare, unii autori au propus o terminologie simplă, care permite o mai bună comparare a peptidelor (5, 14, 14 bis, 22, 35).

Atriopeptina I este o peptidă cu 21 Am.Ac., care are 2 serine terminale N și o serină terminală C. Ea relaxează musculatura intestinală, dar nu și pe cea vasculară; *in vivo*, are acțiune diuretică și natriuretică.

Atriopeptina II este spasmolitică pe mușchiul neted vascular și intestinal și produce o natriureză și diureză de 4 ori mai mare decît atriopeptina I. Ea are în plus față de atriopeptina I secvența Phe-Arg.

Atriopeptina III are 24 de Am.Ac., avînd tirozina terminal, adăugată la molecula de atriopeptina II; acțiunea ei este similară cu cea a atriopeptinei II.

Flynn și colab. și Kangawa și Matsuo au identificat succesiunea Am.Ac. în FNA uman. FNA uman este un peptid cu 26 Am.Ac., care diferă de peptida de șobolan printr-o metionină, care înlocuiește izoleucina la poziția 111 (4, 14 bis, 22).

În concluzie, peptidul activ biologic (FNA) la om este format din 26 Am.Ac. și el provine dintr-o moleculă cu lanț lung; FNA reprezintă partea terminală a unei molecule de peptid ce conține 15 AmAc. și care este forma de depozitare FNA în granulele atriale. Secvența precursorului la șobolani conține 152 Am.Ac., incluzînd o „peptidă semnal" formată din 24 Am.Ac. și un precursor Domain, de 126 Am.Ac. Din punct de vedere biologic, porțiunea activă a peptidelor este omologă la om și la șobolan (22, 23).

S-a încercat să se precizeze care din structuri sînt absolut necesare pentru activitatea natriuretică și vasorelaxantă, cunoscîndu-se că există o foarte strînsă legătură între structură și funcția biologică. Astfel, s-a demonstrat că ultimii Am.Ac. (Tir. 126-Arg. — 127-Arg. 128) la carboxilul terminal nu par să fie importanți pentru acțiunea biologică. Lefătura disulfid între Am. Ac. precursori 129 și 145 este absolut necesară pentru ambele activități. De asemenea, activitatea biologică mai depinde de structura ciclică și de C. terminal. Atriopeptina II și III par să aibă aceleași acțiuni natriuretice și vasorelaxante. Indepărtarea Phe 124 și Ser 123 diminuează marcat efectul natriuretic și vasorelaxant. Prelungirea lanțului (Arg-Arg. sau Leuc.Arg.-Arg.) produce o activitate vasorelaxantă moderată, dar crește activitatea natriuretică la FNA de cîine și mai puțin la cel de șobolan. A fost testat și nucleul sintetic de 17 Am.Ac. Nucleul are proprietăți relaxante pe musculatura netedă intestinală, dar este lipsit de proprietăți vasorelaxante și natriuretice. Pornind de la aceste ipoteze, s-a ajuns la concluzia că nucleul servește de fapt drept vehicul pentru fragmentul C terminal, care este dotat cu activitate biologică. După purificare, atriopeptidele au fost sintetizate chimic. Peptidele sintetice se comportă la fel din punct de vedere biologic și cromatografic și, la fel ca cele naturale, trebuie să fie oxidate pentru a fi active (5, 14, 14 bis, 22).

Biosinteza FNA. Se cunoaște încă relativ puțin despre procesul de biosinteză FNA, precum și despre eliberarea lui din cardiocite.

Interpretarea modificărilor observate în numărul de granulații, legate de modificările balanței hidroelectrolitice, este încă dificilă, pentru că unii cercetători sînt de părere că granularitatea depinde de eliberarea hormonului

Scanned with OKEN Scanner

în circulație mai mult decît de secreția lui (23). Nu a fost observată exocitoza și nu se știe încă precis dacă cardiocitele secretă peptidul prin mecanisme analoage celor existente la nivelul glandelor endocrine (22,23). După Zisfein și colab. (54), FNA este stocat în granulele atriale sub forma unui polipeptid cu 126 Am.Ac., care este apoi clivat fie în timpul, fie după secreție, în peptide cu 24—48 Am.Ac., prezente și identificate în circulație. Această clivare este realizată, după părerea autorului, de o protează din circulație sau care este legată de membrana celulară.

Pentru studiul biosintezei și secreției FNA s-au utilizat culturi de celule atriale neonatale și adulte, care au fost incubate cu 35 S sau 35 metionină, iar FNA marcat, din extractele celulare și din mediul de cultură, a fost apoi precipitat cu anticorpi specifici (42). După unele cercetări, trecerea FNA activ în torentul circulator se face, fie prin ruperea legăturii dintre L. 99 și L.94 de către o enzimă tip renină sau calicreină, fie prin ruperea legăturii între Ag. 98 și Ser 99. În plasma de șobolan forma de circulație majoră o reprezintă peptidul cu 28 Am. Ac., iar în plasma umană FNA cu 26 Am.Ac (Arg. 101 — Tyr 126).

Stimulii pentru eliberarea hormonului natriuretic (FNA) în circulație sînt variați și pot fi grupați astfel (14, 22, 35).

— Excitarea receptorilor de distensie de la nivelul atriilor reprezintă unul din cei mai importanți stimuli. Studiul cu fucoză marcată a arătat că expansiunea de volum sanguin, realizată prin administrarea de dezoxicorticosteron și de sodiu, este urmată de diminuarea numărului de granule secretoare la nivelul cardiocitelor atriale și de activitate natriuretică și diuretică crescute. La fel, expansiunea volumului sanguin prin perfuzarea cu ser fiziologic la șobolani, produce o diureză marcată și o natriureză, care începe în cîteva minute de la începutul perfuziei, dar care poate fi inhibată prin administrarea de anticorpi anti-FNA de iepure. Nivelurile plasmatice de FNA sînt crescute semnificativ în timpul perfuziei (Cantin) (5). Îndepărtarea urechiușei drepte la șobolani produce o marcată reducere a diurezei și natriurezei, de 50% după expansiunea volumului sanguin cu soluție salină și cu albumină (5, 14, 22, 63).

— Agenți constrictori, care cresc presiunea atrială (17). După Edwards și colab. (11) presiunea transmurală este mai importantă decît presiunea intraatrială în stimularea eliberării de FNA (33).

— Imersia în apă, tahicardia atrială și dieta hiposodată (5).

— Probabil excesul de angiotensină II circulantă, întrucît la bolnavii cu ciroză și ascită perfuziile continue de angiotensină dar nu și de noradrenalină, induc o natriureză promptă, masivă și susținută și o diureză importantă. Efectul agiotensinei pe secreția de FNA este confirmat în experiment la șobolan în cazul hipertensiunii arteriale produse prin model Goldblatt (Borcowski și colab.) (22).

Mecanismul de acțiune la nivel celular. Ca și alți hormoni peptidici, FNA nu poate intra în celula organului asupra căruia acționează. Reacția intracelulară se realizează numai după legarea FNA de receptorii celulari specifici, care sînt cuplați la un sistem de transmitere „Mesager" care este probabil cGMP (5, 22, 53, 58).

Au fost identificate locurile speciale (receptorii) de legare la nivel celular, a factorului natriuretic atrial. Receptorii renali au fost studiați de Branki

Scanned with OKEN Scanner

Baverel De Leon (cit. de 5) cu ajutorul FNA marcat cu I^{127}; ei se găsesc la nivel glomerular, în ramura ascendentă a ansei Henle și în membrana bazală a tubilor colectori, dar lipsesc la nivelul tubilor proximali. FNA se leagă de receptorii din fibrele musculare vasculare (explicînd probabil acțiunea vasodilatatoare) și în zone precise din creier (ceea ce sugerează că ar putea avea funcție de neurotransmițător).

Tremblay și P. Hanud (53, 58) au observat că acțiunea FNA se însoțește de o creștere importantă a cGMP, ceea ce lasă să se presupună că cGMP este al doilea mesager al activității FNA. Mesajul FNA este transmis specific asupra guanilatciclazei (particulate și nu solubile), care pare deci să fie în contact strîns cu receptorii pentru FNA. Efectul FNA este de altfel în strînsă legătură cu distribuția tisulară a acestei enzime și nu s-a identificat nici un țesut în care FNA să-și exercite funcția sa fără o modificare a nivelelor de cGMP. FNA nu are efecte pe activitatea Na^+/K^+ — ATP-azei din hematii sau din celulele musculare miocardice. De asemenea, nu intervine pe nici unul din mecanismele de transport ale sodiului din membrana hematici. Există experiențe, care arată că FNA inhibă adenilatciclaza în artera mezenterică de șobolan și arterele renale (5, 22). Inhibiția este și mai marcată atunci cînd adenilatciclaza este stimulată în prealabil prin izoproterenol, epinefrină, noradrenalină și dopamină. Acest efect al FNA pe adenilatciclază pare să depindă de țesuturi, adică să fie tisular specifică, pentru că FNA este lipsit de efect pe enzima din splină, mușchi scheletici, testicule și medulosuprarenale. Vinay și colab. au demonstrat că FNA sintetic nu modifică consumul în oxigen și nici utilizarea glucozei la nivelul tubului proximal izolat, ansa lui Henle și tubii colectori, spre deosebire de furosemid, care crește consumul la toate cele trei niveluri (5, 7, 14). Această particularitate metabolică sugerează că acțiunea natriuretică și diuretică a FNA se exercită prin alte mecanisme decît cele ale diureticelor convenționale (7, 14, 14 bis, 22).

Pentru studiul hormonului s-au folosit tehnici radioimunologice. Anticorpii au fost obținuți prin cuplarea FNA sintetic cu o tireoglobulină bovină, și injectarea acestui complex împreună cu adjuvantul FREUD complet la iepure, la intervale lunare. Antiserurile obținute pe iepure împotriva FNA sintetic reacționează încrucișat cu majoritatea micilor peptide izolate de cercetători (5, 14, 14 bis).

Întrucît hormonul natriuretic interferează cu alte substanțe din plasmă, purificarea sa se realizează prin cromatografie și imunoprecipitare pe sefarozâ. La șobolani media nivelului plasmatic de FNA este de 96 ± 16 pg/ml; după morfină, eter sau stress de imobilizare de 4 ore, se produce o creștere de 5—20 ori a eliberării de FNA, în comparație cu șobolanii rămași conștienți sau netraumatizați (5, 14).

La om, media concentrației plasmatice este de 63 ± 5 pg/ml cu variații între 10—70 pg/ml. Concentrația nu se modifică după o dietă hipersodată ținută timp de 4 zile; în schimb, dacă pacientul este supus unei diete scăzute în sodiu, concentrația plasmatică scade apreciabil la 48 ± 5 pg/ml. Ca și la alte mamifere, la voluntarii normali creșterea întoarcerii venoase și consecutiv creșterea presiunii în atriul drept, ca și hipervolemia indusă de perfuzia salină, duce la creșterea nivelurilor de atriopeptină circulantă (7, 15, 22).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele fiziologice ale peptidelor atriale

Au fost studiate la diverse animale, de asemenea pe preparatele izolate *in vitro* și în ultima vreme la om. Efectele FNA pot fi împărțite în 4 categorii:

1. Efecte care interesează hemodinamica renală și excreția electrolitică
2. Efecte asupra mușchiului neted (activitate vasorelaxantă)
3. Efecte pe presiunea sanguină și circulație
4. Efecte mediate sistemic, care interesează axa renină-angiotensină-aldosteron.

I. Efecte care interesează hemodinamica renală și excreția de electroliți

Deși mecanismul exact de acțiune al atriopeptinei pe rinichi nu se cunoaște în întregime, se știe foarte precis că hormonul crește substanțial volumul urinar, excreția de sodiu și clor și într-un grad mai mic excreția de potasiu, calciu și magneziu (14).

Efectul diuretic și natriuretic al FNA natural, cît și al preparatului sintetic a fost studiat atît pe animalele de laborator cît și pe organele izolate (7, 19, 25, 26). El s-a dovedit a fi de 200 de ori mai potent decît furosemidul. Efectul se datorează în mod predominant creșterii semnificative a ratei de filtrare și a fracției de filtrare, care este însoțită, în majoritatea situațiilor, de creșterea fluxului plasmatic renal. De exemplu, la cîinii neanesteziați, atriopeptina produce numai o creștere tranzitorie a fluxului sanguin renal. Creșterea filtratului glomerular și a fracției de filtrare a fost explicată prin constricția moderată, selectivă, a arteriolei eferente și prin dilatarea arteriolei aferente, urmată de creșterea presiunii în capilarele de filtrare (5, 26). Aceste date au fost confirmate prin autoradiografie (Cantin și colab.), care arată o marcată localizare a FNA marcat cu izotopi în glomeruli, în arteriolele renale și *vasa recta*, precum și absența lui în tubii proximali.

Maak și colab. (25) au demonstrat că atriopeptina poate modifica distribuția intrarenală a fluxului sanguin, urmată de creșterea lui la nivel medular și papilar și de diminuarea concentrației urinei papilare. Astfel, redistribuirea preferențială a sîngelui către neufronii medulari poate produce o spălare apoasă a interstițiului papilar, contribuind în acest fel la producerea natriurezei. Ipoteza este ilustrată de experimentul efectuat la cîini, unde hormonul natriuretic a indus o modificare o osmolarității urinei, fără modificarea *clearance*-ului apei libere (26).

În favoarea acțiunii glomerulare a hormonului, pledează de asemenea și experiețele lui Vinay și colab. (cit. de 14), care au observat că efectul diuretic al hormonului se produce fără consum de oxigen și fără utilizarea de glucoză în tubul proximal sau în brațul ascendent al ansei lui Henle și fără nici o modificare a glicolizei la nivelul tubului colector. Factorul natriuretic, este posibil să acționeze pe membrana glomerulară, crescîndu-i permeabilitatea, sau prin recrutarea de glomeruli anterior neperfuzați.

Alți cercetători sînt de părere că atriopeptina produce o diureză semnificativă fără modificarea ratei filtratului glomerular, sugerînd un efect direct sau predominant tubular (Seymour și colab.). Astfel, experiențele lui Granger și colab. (cit. de 14) au demonstrat că administrarea de FNA la cîinii supuși

Scanned with OKEN Scanner

dietei sărace în sodiu, nu a modificat rata filtratului glomerular, deși s-a produs o marcată diureză și natriureză. La rezultate similare au ajuns și Hammon și Raig pe cîinii menținuți pe o dietă săracă în proteină. Brigs și colab., cu ajutorul micropuncțiilor, au constatat că filtratul glomerular nu s-a nodificat la animalele la care s-au perfuzat doze mici de homogenate atriale, în ciuda unei diureze și natriureze crescute. Un argument decisiv împotriva ipotezei acțiunii tubulare îl reprezintă mica densitate a receptorilor pentru FNA la nivelul tubului distal și colector, precum și concentrația mult mai mică a guanilatciclazei particulate la acest nivel (5, 7, 15).

În ceea ce privește mecanismul excreției crescute de sodiu induse de FNA, nici el nu este complet elucidat. După unii autori (60), natriureza crescută este consecința filtratului glomerular, pentru că o creștere cît de mică a ratei de filtrare glomerulară este urmată de o încărcătură mare de sodiu, chiar în porțiunile distale ale nefronului. După alții, natriureza este consecința unui efect tubular. Studiile efectuate pe șobolani prin blocaj tubular, prin micropunție și macrocateterizare (5, 14, 22), sugerează că FNA nu intervine sigur asupra rezorbției de sodiu la nivelul tubului proximal, iar prezența receptorilor de FNA la nivelul tubului distal și colector aduce un argumet în favoarea mecanismului tubular al natriurezei. Este posibil ca Atriopeptina să producă natriureză și prin inhibarea sintezei de aldosteron (15). Localizarea receptorilor pentru FNA în glomeruli și la nivelul tubului distal și colector, descoperirea cGMP în cantitate mare în glomeruli izolați și în suspensie de medulară sugerează astfel că atît glomerulul, cît și canalele colectoare sînt incriminate în reglarea excreției de electroliți de către hormonul natriuretic. Mecanismul tubular intim de acțiune rămîne încă necunoscut.

II. Efectul pe musculatura netedă vasculară

Currie și colab. și Garcia și colab. (citați de 22) au arătat că FNA este dotat cu o puternică acțiune relaxantă pe musculatura netedă contractată. Astfel, adăugarea hormonului în băile de organe, care conțin fragmente de artere renale de iepure și șobolan și inele de aortă, inhibă și previne contracția indusă prin noradrenalină și angiotensină II. Această vasorelaxare este urmată de o perioadă prelungită de 30—80 minute, refractară la acțiunea vasculară a noradrenalinei și angiotensineiII. Efectul vasorelaxant al FNA nu este modificat de adăugarea de propranolol, atropină, indometacin sau prin utilizarea unei soluții Kreps lipsite de ioni de calciu, înaintea contracției induse de noradrenalină.

Kleineit și colab. (cit. de 22) au descoperit că acțiunea relaxantă a hormonului ete mai puternică pe vasoconstricția indusă de angiotensină, decît pe cea indusă de norepinefrină, la nivelul aortei de iepure. După Winquist (cit. de 22) tonusul vascular miogenic al venei faciale de iepure este cel mai sensibil *bio assay* pentru cercetarea acțiunii vasculare a FNA (63).

Acțiunea hormonului pe vasele sanguine este diferită în funcție de regiune și doză. Astfel, vasele renale sînt mult mai sensibile la acțiunea FNA decît vasele coronare, iliace, mezenterice și cele de la nivelul urechii (5, 7, 14).

La fel ca modul de acțiune al altor vasodilatatoare (de exemplu, nitrați) acțiunea vasorelaxantă a hormonului se asociază cu o creștere a cGMP în plasmă și în mușchiul neted vascular (53). Efectul pare legat mai mult de activarea directă a guanilatciclazei decît de inhibiția fosfodiesterazei, element

Scanned with OKEN Scanner

care întărește supoziția că cGMP este cel de al doilea mesager al hormonului (53, 57, 59). Această ipoteză este susținută și de datele experimentale, care arată creșterea concentrației de cGMP sub acțiunea hormonului în culturile de celule din mușchii netezi ai aortei. Hormonul inhibă adenilat ciclaza în particulele de aortă, arteră mezenterică și omogenate de arteră renală de la șobolan și blochează efectul agenților, care stimulează activitatea adenilatciclazei de tip fluocid și forscolin. În schimb, FNA sintetic nu are efecte pe activitatea adenilatciclazei din splină, mușchii scheletici, testicule și medulosuprarenală (5, 14, bis).

Sub acțiunea FNA sintetic s-au observat la animalele de laborator modificări în distribuția sîngelui. Astfel, cu ajutorul microsferelor, s-a pus în evidență o importantă creștere a fluxului sanguin în plămîni, cord, splină, rinichi și testicule. Dintre cele trei preparate, Atriopeptina I are cea mai slabă acțiune relaxantă pe fibra netedă vasculară.

III. Efectele pe presiunea sanguină și circulația sistemică

Influențele depresoare ale Atriopeptinei asupra tensiunii arteriale au fost demonstrate inițial experimental, pe șobolanii anesteziați și cîini, și ulterior la om (5,14, 14 bis). Astfel, administrarea i.v. de Atriopeptină la animalul intact este urmată de diminuarea tranzitorie a presiunii sanguine. Pe cîinele neanesteziat administrarea de doze mici de Atriopeptină III este urmată de creșterea debitului renal, prin diminuarea rezistenței vasculare renale, în timp ce debitul la nivelul stomacului și intestinului subțire scade, debitul cerebral hepatic și coronarian rămîne neinfluențat. La doze mai mari, scăderea tensiunii arteriale este promptă, persistînd tot timpul perfuziei și revenind la nivelul de bază la aproximativ o oră după terminarea ei.

Acțiunea depresoare a Auriculinei la cîinii normotensivi se datorează, după Cantin și colab., reducerii debitului cardiac și foarte probabil diminuării întoarcerii venoase, rezistența vasculară periferică rămînînd nemodificată. Pe alte modele experimentale, însă peptidul scade și rezistența vasculară periferică. Scăderea tensiunii arteriale se datorează de asemenea și capacității hormonului de a scădea concentrația plasmatică de renină și de a relaxa direct vasele sanguine, reducînd rezistența vasculară.

Micșorarea presiunii sanguine este mai pronunțată în hipertensiunea dependentă de renină. Astfel, pe șobolanii hipertensivi presiunea revine la normal în 34—40' după administrarea i.v. a preparatului (14 bis). În cazul administrării cronice a cel puțin 1 μg/h, timp de 6 zile, tensiunea arterială revine la normal începînd din ziua a treia a perfuziei și persistă nemodificată pe tot timpul administrării. Dozările de renină au arătat scăderea semnificativă a ei sub acțiunea FNA; astfel, activitatea reninei plasmatice care era crescută (8,56 ± 3,8 ng/ml/oră) la cei care nu primeau FNA, a fost semnificativ scăzută (1,3 + 0,1 ng/ml) la cei perfuzați cu hormon natriuretic. Rezultatele au dus la concluzia că preparatul este un antagonist al reninei și implicit al angiotensinei (5, 14, 14 bis).

Hormonul natural și sintetic este capabil să reducă presiunea sanguină și în alte forme de hipertensiune arterială: de exemplu, la șoarecii spontan hipertensivi sau la cei .la care hipertensiunea este indusă prin administrare de sare și DOCA sau în hipertensiunea produsă prin clamparea ambelor artere renale (renină crescută) sau clamparea uneia singure (cu renină scăzută) (22).

Scanned with OKEN Scanner

În privința efectului hormonului pe sistemul renină s-a constatat că la cîinele normal, perfuzia de Auriculină duce la suprimarea promptă și susținută a secreției de renină (25,26). După opinia lui Cantin și colab. (cit. de 22) scăderea secreției de renină ar fi rezultatul cantității crescute de sodiu la nivelul *maculei densa*, produsă sub acțiunea hormonului. Ipoteza se bazează pe cercetările efectuate în hipertensiunea arterială prin modelul Goldblatt. În strînsă corelație cu secreția de renină se găsește lanțul angiotensină-aldosteron.

În concluzie, FNA are patru acțiuni asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron: *1)* reduce secreția de renină; *2)* blochează secreția de aldosteron; *3)* se opune efectului vasoconstrictor al angiotensinei II; *4)* se opune acțiunii aldosteronului de reținere a sodiului. Toate aceste acțiuni sînt în egală măsură deosebit de importante pentru controlul sodiului și al presiunii arteriale (25, 26).

IV. Efectul FNA pe cortexul suprarenal și pe hipofiză

Efectul FNA sintetic a fost studiat pe culturi de celule din zona glomerulară a suprarenalei, stimulată prin ACTH și angiotensină II. FNA sintetic produce o inhibiție de 20% a producției bazale de aldosteron, precum și o inhibiție importantă a eliberării de hormoni, atunci cînd celulele sînt stimulate cu ACTH și angiotensină II (14).

Perfuziile de FNA la om, ca și la animalele de laborator, sînt urmate de reducerea nivelurilor plasmatice de aldosteron. Inhibiția secreției pare a se produce în două puncte: la transformarea colesterolului în pregnenolon și la transformarea corticosteronului în aldosteron. În schimb, secreția de cortizol nu este influențată de FNA. Ca și în alte organe, și la nivelul zonei glomerulare s-au identificat receptori, pe care se fixează FNA. De exemplu, la bovine s-au identificat două clase de receptori: unii cu afinitate mai mare și alții cu afinitate mai mică pentru FNA. Ionii monovalenți (sodiu, potasiu) și cei bivalenți (magneziu, calciu) cresc afinitatea FNA pentru receptori. Ca și în alte țesuturi și structuri, și la nivelul zonei glomerulare FNA inhibă adenilciclaza.

Efectele FNA pe hipofiză sînt divergente: hormonul natriuretic nu influențează secreția de ACTH de către hipofiza anterioară; în schimb, secreția de arginin-vasopresină (ADH) de către hipofiza posterioară este crescută (21), efect dependent de doză (6). Și în hipofiza posterioară, ca și în alte organe, au fost puși în evidență receptori specifici pe membranele celulare pentru FNA (14).

V. Atriopeptinele și creierul

Cu ajutorul tehnicilor de imunohistochimie și a antiserurilor, precum și a hormonului marcat cu I^{128}, Atriopeptina a fost identificată și în creier. (17, 14, 15, 35). Sînt descrise zone unde Atriopeptina se întîlnește într-o densitate crescută și zone cu o densitate mai mică. Primele sînt localizate în organul subfornical, eminența mediană, *area postrema*, nucleul tractului solitar, regiunile anterolaterale ale ventriculului trei și hipotalamus (14, 14 bis, 35). În hipotalamus, hormonul este localizat cu predilecție în nucleul preoptic periventricular anteroventral adiacent cornului anterior al celui de al treilea ventricul. Regiunile cu densitate mai mică de Atriopeptină sînt: bulbul olfactiv, nucleii subtalamici, *locus caeruleus*, nucleul vagului, ganglionul simpatic cer-

Scanned with OKEN Scanner

vical, plexul coroid și corpii ciliari. Toate zonele cu densitate mai mare de FNA sau de receptori (nucleii tractului solitar, *area postrema*, regiunea anteroventrală a ventriculuiului 3 și hipotalamusul) sînt interesate în controlul cerebral al tensiunii arteriale, în dezvoltarea diverselor tipuri de hipertensiune dependente de renină, precum și în reglarea metabolismului apei și al sodiului (18). Experimental, s-a observat că leziunile din aceste zone afectează balanța hidroelectrolitică la șobolani, iar animalele cu aceste leziuni nu dezvoltă hipertensiune arterială indusă de sare și nici hipertensiune arterială de origine renală (14,32).

Semnificația exactă a prezenței peptidului în creier nu se cunoaște încă; el poate fi socotit ca un neurotransmițător sau neuroreglator central, a cărui acțiune centrală este mediată în parte pe calea sistemului dopaminergic (7). Administrarea intracerebrală de FNA scade semnificativ dopamina și concentrația de Dopag în hipotalamus și septum la șobolani, fără să modifice nivelurile serotoninei și ale metaboliților săi.

Implicații fiziopatologice și clinice

În intervalul scurt de timp, care s-a scurs de la descoperirea hormonului, a principalelor lui acțiuni, se conturează tot mai clar că Atriopeptina reprezintă veriga unui sistem endocrin interorgan foarte complex, cu implicații majore în reglarea cardiovasculară.

Cele patru acțiuni ale peptidului atrial se opun celor patru niveluri, unde operează axa renină-angiotensină-aldosteron, intervenind în menținerea balanței hidroelectrolitice și a presiunii arteriale. Din această cauză, în ultimii ani, se manifestă un interes deosebit pentru lămurirea eventualelor implicații ale hormonului în patologia umană. Astfel, secreția FNA ar putea facilita natriureza și micșora presiunea sanguină în condiții normale și patologice. El ar putea fi incriminat în natriureza accelerată, care apare în hipertensiunea esențială (22), în natriureza de scăpare, care caracterizează hiperaldosteronismul primar și în poliuria care apare în tahicardiile paroxistice supraventriculare. O absență a hormonului sau o insuficiență a răspunsului față de acesta, ar putea fi implicată în stările edematoase, ca de exemplu în ciroză, sindromul nefrotic sau în insuficiența cardiacă (4).

Efectele fiziologice ale hormonului se aseamănă cu cele ale unor droguri și în special cu cele ale diureticelor. Peptidul atrial determină o natriureză rapidă și intensă, are o puternică acțiune vasodilatatoare și un important efect antialdosteronic, asemănîndu-se parțial cu tiazidicele și cu acțiunea antialdosteronică a spironolactonelor. În comparație cu furosemidul, Atriopeptina este un diuretic mult mai puternic, avînd față de acesta avantajul cruțării pierderii de potasiu (35). El poate fi utilizat în tratamentul încărcărilor severe de volum, unde diureticele convenționale induc o importantă potasiurie, care poate deveni periculoasă. Datorită creșterii importante a filtratului glomerular la animalele cu insuficiență renală severă, hormonul ar putea fi folosit în viitor în tratamentul bolnavilor cu insuficiență renală severă, reducînd frecvența dializelor precum și la pacienții cu sindrom hepato-renal. Deoarece hormonul inhibă secreția de renină renală și are acțiune anti-angiotensină,

Scanned with OKEN Scanner

efectele lui se aseamănă cu cele ale inhibitorilor enzimei de conversie. În sfîrşit, întrucît proprietăţile vasorelaxante ale FNA sînt mediate de cGMP, FNA se aseamănă ca mecanism de acţiune cu vasodilatoarele de tipul nitroprusiatului şi în general cu nitraţii (53).

Insuficienţa cardiacă şi FNA

Datorită proprietăţilor diuretice, natriuretice, vasorelaxante şi antialdosteronice, FNA a devenit un element de studiu în insuficienţa cardiacă. Una din consecinţele insuficienţei cardiace o reprezintă creşterea presiunii intraatriale, distensia permanentă a pereţilor atriali, care sînt urmate de diminuarea activităţii simpaticului renal, de inhibiţia secreţiei de renină şi aldosteron, de eliberarea de prostaglandine şi dopamină, precum şi de creşterea nivelurilor plasmatice de FNA.

Interesul pentru studiul FNA în cadrul insuficienţei cardiace congestive a sporit după cunoaşterea acţiunilor sale fiziologice, de la descoperirea unei tulpini de hamsteri, care dezvoltă o formă ereditară de cardiomiopatie, complicată în final cu insuficienţă cardiacă severă şi care au un conţinut scăzut de peptide în cardiocitele de la nivelul atriului drept şi stîng, în comparaţie cu animalele de control. La aceste animale retenţia de sodiu şi apă a fost explicată ca fiind consecinţa nivelurilor scăzute de FNA circulant (Chimoskei şi colab., citat de Goetz). Recent, Edwards şi colab. (12) au confirmat prin tehnici de imunohistochimie, conţinutul scăzut în peptide al cardiocitelor atriale la hamsterii cu cardiomiopatie ereditară, dar, spre deosebire de ce se ştia anterior, autorii au constatat prezenţa unor niveluri ridicate de FNA în sîngele acestor animale. După autorii citaţi, retenţia hidrosalină şi respectiv formarea edemelor este consecinţa nu a unei deficienţe de hormon natriuretic, ci a unui răspuns renal insuficient la peptidele atriale.

Studiul nivelurilor de Atriopeptină în sîngele pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă a dus la rezutate interesante, dar incomplet lămurite (41). În prezent, toţi cercetătorii sînt de acord că bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă au nivelurile de Atriopeptină ridicate în sînge, în comparaţie cu martorii. Astfel, Pettersson şi colab. (39) pe 10 bolnavi şi Rott şi colab. (41) pe 31 bolnavi cu insuficienţă cardiacă, au constatat niveluri de cel puţin 3 ori mai ridicate faţă de martori. De asemenea, s-a constatat că nivelurile de FNA sînt cu atît mai ridicate, cu cît insuficienţa cardiacă este mai severă (Thikkanen şi colab.). Burnett şi colab (cit. de 15) au remarcat existenţa unei corelaţii directe între presiunea de umplere ventriculară şi concentraţiile plasmatice ale acestor peptide. Pînă la ora actuală nu s-a dat o explicaţie precisă asupra nivelurilor plasmatice crescute de Atriopeptină în insuficienţa cardiacă congestivă, unde în mod logic ar fi trebuit să fie scăzute. S-au emis mai multe ipoteze:

1) Creşterea nivelului plasmatic ar fi insuficientă în raport cu necesarul de hormon natriuretic.

2) Pierderea parţială a sensibilităţii receptorilor atriali, din cauza distensiei cronice.

Scanned with OKEN Scanner

3) Excreția hormonului într-o formă biologic inactivă.

4) Lipsa de receptivitate a organului țintă sau mai precis a rinichiului, care devine refractar la nivelurile circulante de hormon precum și posibilitatea unei eliminări deficitare a hormonului pe cale renală (Molina și colab.). Dintre cele 4 ipoteze formulate, cea mai plauzibilă pare prima, după care concentrația plasmatică de FNA este insuficientă pentru a declanșa un răspuns natriuretic și diuretic. Unii cercetători merg chiar mai departe cu această idee și se întreabă dacă nu există în mod real o concentrație prag, de la care peptidele atriale să devină diuretice (23). Întrucît există o corelație directă între nivelurile circulante ale peptidului atrial și gradul de severitate al insuficienței cardiace, unii cardiologi sugerează că determinarea plasmatică a FNA-ului ar putea fi utilizată ca un *marker* neinvaziv în evaluarea stării hemodinamice din insuficiența cardiacă congestivă (28).

Factorul natriuretic și tahicardiile supraventriculare

Pornindu-se de la observația clinică veche a poliuriei la bolnavii cu acces de tahicardie paroxistică supraventriculară (TPSV) și întrucît FNA este localizat în atrii, mai mulți cercetători și-au pus întrebarea dacă hormonul nu are un rol în poliuria asociată acestei aritmii (20). Astfel, Schiffrin (43) a comunicat cazul unui bolnav, care făcea repetate episoade de TPSV și la care nivelurile plasmatice de FNA au fost găsite ridicate după fiecare acces. Poliuria, însă, nu apărea decît după accese prelungite, ceea ce l-a făcut pe autor să susțină că pentru producerea poliuriei este nevoie probabil de niveluri mai ridicate de hormon natriuretic și care să acționeze în timp mai îndelungat. Aceleași niveluri ridicate de FNA le-a constatat Singer și Dean (47) pe 8 pacienți și Kay și colab. pe 10 pacienți cu TPSV.

Mecanismul exact al hipersecreției de FNA în timpul crizelor de TPSV nu se cunoaște încă cu precizie. După Satoshi-Ohnishi și colab. cauza poliuriei ar fi hipersecreția de FNA, indusă de creșterea presiunii atriale, în special în atriul stîng și posibil suprimarea secreției de renină (62). După Schiffrin și colab. (43), în afara presiunii intraarteriale crescute, mai contribuie și modificările în tensiunea pereților atriali, ambele sînt implicate în stimularea eliberării hormonului. FNA produce o creștere a cGMP într-o varietate de țesuturi și niveluri plasmatice crescute de cGMP au fost constatate la bolnavii cu fibrilație atrială și în fibrilația indusă experimental. Cu toate că FNA este un vasodilatator puternic, nu s-au notat modificări semnificative ale presiunii sanguine în timpul scurtelor episoade de TPSV, deși unele crize prelungite, chiar la indivizii cu cord normal, se pot însoți de hipotensiune arterială.

Interesant este faptul că niveluri ridicate de FNA s-au identificat și în alte tahiaritmii atriale, ca și în cele produse prin *pacing* programat (43). Ele se însoțesc de presiuni ridicate în atriul drept, iar nivelurile plasmatice de Atriopeptină au scăzut semnificativ, cînd tahicardia s-a terminat. Datele acumulate pînă în prezent sugerează că FNA nu are rol în electrogeneza aritmiilor, dar stimularea secreției sale induce manifestări clinice, care pînă recent rămăseseră neexplicate.

Scanned with OKEN Scanner

FNA și alte cardiopatii

La bolnavii valvulari sau cu cardiomiopatii, studiul FNA plasmatic a scos în evidență date foarte interesante. Concentrația plasmatică a hormonului natriuretic s-a corelat foarte bine cu presiunea de umplere a ventriculului stîng și cu presiunea din atriul stîng (32). Concentrația plasmatică a FNA a fost semnificativ mai mare la toți pacienții cu boli valvulare și în special la cei cu leziuni ale valvei mitrale (8,9). După Genest, distensia atriului este probabil stimulul major pentru eliberarea FNA (14, 14 bis). Exercițiul fizic gradat la acești pacienți este însoțit de eliberarea suplimentară de FNA (Rainer Dietz, pe 252 de valvulari). După același autor, hormonul natriuretic va putea fi utilizat în viitor drept un *marker* neinvaziv al încărcării hemodinamice în bolile valvulare (7,8).

Într-un studiu pe 110 pacienți cu cardiopatie ischemică, care au fost explorați coronarografic, s-a constatat o concentrație crescută a FNA la pacienții care aveau o stenoză coronară de minimum 70%, față de pacienții cu dureri toracice atipice și anatomie coronară normală (14 bis). Recent, Bach și colab. (2) au demonstrat că FNA are un efect vasoconstrictor pe coronare. Pacienții coronarieni cu presiune telediastolică ventriculară stîngă mai mare de 14 mm Hg sau cu fracția de ejecție mai mică de 0,5 au concentrații plasmatice mai ridicate de FNA.

FNA și hipertensiunea arterială

Interesul pentru studiul FNA în hipertensiunea arterială (HTA) povine din acțiunile hormonului natriuretic pe excreția de apă și sodiu, pe vasele sanguine, elemente esențiale în reglarea nivelului tensional. Amplele studii efectuate în ultimii ani asupra diverselor modele experimentale de HTA, asupra mecanismelor celulare, nervoase, umorale prezente în hipertensiunea umană, au sporit interesul pentru factorii fiziologici și deci și pentru FNA, implicați în homeostazia tensională (49).

Studiul HTA spontane la șobolanii cu presiune sistolică de 195 mm Hg, a arătat o concentrație medie de FNA de 275 pg/ml în comparație cu 140 pg/ml la șobolanii Wistar Kyoto, care aveau o presiune sanguină de 116 mm Hg (14 bis). În privința concentrației FNA în atrii, prin metode radioimunologice s-a constatat că nu există o diferență de conținut între atriul drept la șobolanii spontan hipertensivi și atriul drept la șobolanii Wistar Kyoto; în schimb, atriul stîng al șobolanilor spontan hipertensivi conținea net mai puțin FNA. După Noresson, diferența se datorește unei creșteri semnificative a presiunii în atriul stîng, constatată la șobolanii spontan hipertenisivi. Garcea și colab. (cit. de 14 bis) au făcut studii detailate asupra efectului administrării FNA în bolus sau în perfuzie continuă la șobolani cu diferite tipuri de HTA. Astfel, injectarea unei doze de 1 μ gr FNA sintetic este urmată de scăderea TA cu 61 mm Hg la șobolanii cu ambii rinichi pensați (a căror HTA este dependentă de renină) și cu numai 45 mm Hg la șobolanii numai cu un rinichi pensat (cu HTA independentă de renină). La șobolanii hipertensivi (2K—1C) perfuzia cronică de FNA de 1 μ g/oră timp de 7 zile (prin intermediul unei minipompe) a dus la rezultate interesante: TA a scăzut treptat de la 183 mm Hg la 116 mm Hg, iar activitatea reninei plasmatice a scăzut de

Scanned with OKEN Scanner

la 8,56 ng/ml/oră la 1,81 ng/ml/oră. De asemenea, hipertrofia cardiacă a regresat parțial, iar efectul hipotensor a persistat atît timp cît s-a administrat hormonul natriuretic. De subliniat faptul că nu s-a constatat nici o diferență în excreția de sodiu între cele două grupe de șobolani. După părerea autorilor, hormonul natriuretic scade tensiunea la șobolanii spontan hipertensivi sau la cei cu diferite modele experimentale, în principal prin acțiunea vasorelaxantă, prin diminuarea rezistenței vasculare periferice (14, bis, 57).

În privința studiului FNA în HTA umană, cercetările sînt încă la început și rezultatele sînt contradictorii. Astfel, peptidul atrial a fost studiat inițial pe persoanele sănătoase (10,40,50). Pe 6 voluntari de sex masculin, care primeau o dietă constantă în sodiu și potasiu, Richards și colab. (40) au observat că administrarea de FNA în cantitate de 100 μg/zi timp de 1—3 săptămîni este urmată de o excreție urinară de sodiu de 4 ori mai mare în comparație cu martorii, excreția de calciu, magneziu și fosfor dublîndu-se în primele 30 minute de la injecție. Hormonul natriuretic a produs o diminuare bruscă a TA, urmată de o fază vasodepresoare, care a depășit ca durată efectul obținut pe excreția de electroliți. Studiul autorilor mai arată că după administrarea hormonului nu s-au înregistrat modificări semnificative în activitatea reninei plasmatice, a aldosteronului, a hormonului antidiuretic și a noradrenalinei, în comparație cu martorii. După Ebert și colab. hipotensiunea este secundară unei diminuări a rezistenței vasculare și a debitului cardiac.

Concentrația plasmatică a FNA a fost determinată la persoane cu HTA esențială moderată. Concentrația plasmatică de FNA a fost de 11,9 μg/ml la 67 de normotensivi cu o vîrstă medie de 34,7 ani și cu o presiune sanguină de 110/70 mm Hg și de 13,5 μg/ml la 44 pacienți hipertensivi cu vîrsta medie de 47 ani și cu o presiune sanguină de 158/94 mm Hg (Larochelle, Jr. Cusson). Diferențele nu au fost statistic semnificative, dar rezultate similare au fost recent confirmate de Burnett și colab. (cit. de 14 bis). După Arendt și colab. (1) și Sugawara și colab. (49) nivelurile plasmatice de FNA au fost semnificativ mai crescute la pacienții cu HTA esențială. După Genest și colab. diferențele privind nivelurile plasmatice de FNA s-ar datora naturii hipertensiunii, severității ei și prezenței unui oarecare grad de insuficiență cardiacă congestivă.

Într-un articol recent, Sugawara și colab. (49) demonstrează că nivelurile plasmatice de FNA se corelează în mod direct cu media presiunii arteriale și în mod negativ cu activitatea reninei plasmatice, corelație care dispare după medicație. Aceiași autori au mai constatat că nivelurile cele mai mari de hormon le-au întîlnit la indivizii hipertensivi, cu activitatea reninei plasmatice scăzute. Aceste rezultate sugerează autorilor că FNA este implicat în fiziopatologia HTA și ar putea fi unul din parametrii săi de clasificare (22).

Recent, FNA a fost studiat în timpul sarcinii, la gravidele cu hipertensiune arterială. După Fievet și colab. (13), hormonul natriuretic atinge valori mai mari la persoanele, care fac hipertensiune, decît la gravidele fără hipertensiune.

Studiile experimentale citate, precum și datele obținute la persoanele hipertensive, subliniază faptul că implicația fiziopatologică a FNA în HTA esențială este numai de domeniul ipotezelor, care-și așteaptă confirmarea. Cercetările privind presiunea atrială dreaptă, volumul cardiotoracic la indivizii cu HTA esențială, factori cunoscuți de stimulare a eliminării factorului

Scanned with OKEN Scanner

natriuretic din atriu, sugerează că atriile, în aceste condiţii, sînt mai puţin sensibile la creşterea presiunii de la nivelul lor şi că ar elibera mai puţin factor natriuretic, în comparaţie cu martorii. Astfel, răspunsul scăzut atrial ar fi compatibil cu ipoteza lui Gayton, după care rinichiul hipertensiv nu poate excreta întreaga încărcare de sodiu, iar presiunea arterială creşte pentru a spori natriureza.

O altă explicaţie ar fi aceea a existenţei unui grad scăzut de vasorelaxare, deci o vasoconstricţie relativă, rezultînd dintr-o insuficientă eliberare de FNA şi o creştere a concentraţiei intracelulare de sodiu. Aceasta duce implicit la creşterea reactivităţii vasculare, proces fundamental în patogenia HTA esenţiale şi care s-ar putea acompania de o concentraţie crescută a inhibitorilor activităţii Na /K —ATP-azei comunicat la pacienţii cu HTA esenţială (14 bis).

Recent, Tremblay şi Hamet (53) au cercetat concentraţia plasmatică a cGMP la animale hipertensive şi la persoane cu HTA esenţială. Autorii au observat o creştere evidentă a cGMP plasmatic, după injecţia de FNA, la persoanele hipertensive. Se conchide, astfel, că cGMP este un mediator potenţial şi *un marker* biologic al FNA şi el ar putea servi pentru studiul HTA esenţiale.

Foarte recent s-a emis ipoteza, după care în HTA esenţială ar fi interesate enzimele specializate în convertirea prohormonului în hormon, FNA prezent în plasma subiecţilor hipertensivi fiind din punct de vedere biologic inactiv sau slab activ, şi, în consecinţă, el nu poate combate încărcarea de presiune arterială.

FNA şi alte entităţi patologice

FNA a fost studiat în insuficienţa renală cronică, unde peptidul atrial pare să aibă o importanţă deosebită, în special în stările de supraîncărcare cronică cu lichide (34,46,55).

R.Zimmerman a studiat nivelurile circulante de FNA la mai mulţi bolnavi cu hipotiroidie şi a constatat că în această endocrinopatie nivelurile circulante ale FNA sînt mult scăzute, şi că ele cresc după terapia cu tiroxină. Hipotiroidismul este prima anomalie metabolică identificată, care se asociază cu nivelurile circulante scăzute de FNA.

Concluzii

Descoperirea hormonului natriuretic atrial şi a locului său de origine, cunoştinţele amănunţite privind structura, biosinteza şi factorii care-i reglează secreţia, identificarea efectelor sale fiziologice şi a mecanismelor celulare sînt elemente care ilustrează conceptul după care inima nu joacă numai un rol hemodinamic de pompă, ci are şi o funcţie endocrină.

Peptidul atrial este integrat probabil într-un sistem complex, care cuprinde sistemul nervos adrenergic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi vasopresina, cu rol în homeostazia tensiunii arteriale, volumului circulant şi natriurezei. Faptul că FNA are efecte opuse sistemului reninic, sugerează

Scanned with OKEN Scanner

că acest nou hormon are probabil un rol complementar în reglarea pe termen lung a tensiunii arteriale și a homeostaziei electroliților.

Datele fundamentale de fiziologie privind FNA și-au găsit o rapidă aplicare în fiziopatologie și clinică. Au fost dovedite atît în experiment cît și în studiile clinice, implicațiile FNA în insuficiența cardiacă, în poliuria din unele tulburări paroxistice de ritm, supraventriculare, în hipertensiunea arterială cu renină plasmatică scăzută, în insuficiența renală cronică, dar cercetările în curs pot completa cunoștințele actuale, relativ fragmentate.

De importanță cel puțin egală cu implicațiile clinice, par a fi cele terapeutice. Sintetizarea FNA a deschis calea spre dezvoltarea de analogi ai hormonului, care să aibă o durată mai lungă de acțiune și să fie activi pe oale per orală. Efectele FNA, probabil și ale analogilor săi, de creștere a ratei filtratului glomerular, de scădere a tensiunii arteriale, de natriureză și diureză importantă, au deschis noi perspective în tratamentul insuficienței cardiace acute, al hipertensiunii arteriale, în bolile renale și în alte afecțiuni cu dereglări ale homeostaziei TA, volumelor circulante și a sării.

Bibliografie

1. ARENDT R., STANCLE E., GERBES A. — Abstracts (0544), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986.
2. BACHE R.J., XUE-ZHENG-DAI, DA-GUNO-CHEN și colab. — Abstracts (1746), Circulation, 1986, 74, suppl. II, 437.
3. BEST AND TAYLOR'S — Physiological Basis of Medical Practice, 11th ed., West B.J. ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1985.
4. BOON N.A. — Current Medical Literature, Cardiovasc. Med. 1984, 3, 155.
5. CANTIN M., GENEST J. — Endocr. Rev., 1986, 6, 107.
6. CASTO R., HILBIG J., KEILER I. și colab. — Abstracts (0792), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986.
7. COLE R.B., NEEDLE MAN P.H. — Clin. Res., 1986, 389.
8. DIETZ R., LANC R.E. — Abstracts (1070), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986.
9. DIETZ R., PURCAJ J., LANC E.R. — Abstracts (1849), Circulation, 1986, 74, suppl. II, 464.
10. EBERT TH. J., KREIS D.U. SKELTON M.M. și colab. — Abstracts (81), Circulation, 1986, 74, suppl. II, II—21.
11. EDWARDS B.S., SCHWAB T.R., ZIMMERMAN R.S și colab. — Abstracts (1843), Circulation, 1986, 74, suppl. II. 462.
12. EDWARDS B.S., ACKERMAN D.M., SCHWAB T.R. și colab. — Mayo Clinic Proc. 1986, 61, 517.
13. FIEVET P., FOURNIER A., DE BOLD A. — Abstracts (0894), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986.
14. GENEST J., CANTIN M. — Circulation, 1987, 75 supplI, 118.
14. bis. GENEST J. — Brit. Heart J., 1986, 56, 303.
15. GOETZ K.L. — Mayo Clinic Proc., 1986, 61, 600.
16. HODSMAN G.P., PHILLIPS P.A., OGAWAK — Abstracts (1302), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986.
17. HOLLISTER A.S., BYRD B.F., POTTS J.R. — Abstracts (82), Circulation, 1986, 74 suppl. II, II—26.
18. ITOH H., NAKAO K., MORII N. — Abstracts (84), Circulation, 1986, 74, suppl. II, II—21.

Scanned with OKEN Scanner

52. TOTH. M., RUSKOAKO H. — Abstracts (0895), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986, p. 440.
53. TREMBLAY J., HAMET P. — Medicographia, 1986, 8, 4.
54. ZISFEIN B.J., BLOCH K.D., SYLVESTRE D. şi colab. — Abstracts (1841), Circulation, 1986, 74 suppl. II, 462.
55. ZIMMERMAN R.S., EDWARDS B.S., SCHWAB R.T. — Abstracts (83), Circulation, 1986, 74, suppl. II, II-26.
56. ZIMMERMAN R.S., GNARIB H., ZIMMERMAN D. — Abstracts (1845), Circulation, 1986, 74, suppl. II—463.
57. VOLPE M., ODELL G., KLEINERT H.D. — Hypertension, 1985, 7, suppl. I, 143.
58. WEIL J. — Herz-Gefässe, 1986, 6, 191.
59. WEIL J., LANG R.E., SUTTMAN H. — Klin Wochenschr., 1985, 63, 1268.
60. WAKITANI K., COLE B.R. — Amer. J. Physiol., 1985, 249, 49—53.
61. WARDENER N.E., MAC GREGOR G.A. — Kidney Int., 1980, 18, 9.
62. WALSH K.P., WILLIAMS T.D.M. — Brit. Heart J., 1987, 57, 34.
63. WILKINS M.R., GAMMAGE M.D., FAH L.B. şi colab. — Abstracts (0788), 11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg 1986.

Scanned with OKEN Scanner

Betablocantele
Date actuale de farmacologie și terapeutică

M. MANUCHIAN

Substanțele betablocante sau blocante ale receptorilor beta sau beta-adrenoliticele sînt compuși cu deosebită importanță în arsenalul terapeutic al afecțiunilor cardiovasculare (hipertensiunea arterială, cardiopatiile ischemice, tulburările de ritm), dar și al altor domenii ale patologiei generale, care prezintă un antagonism specific față de stimularea endo- sau exogenă a receptorilor beta-adrenergici.

În prefața scrisă pentru volumul „Betablocantele" de Lydtin (1980), Alquist relatează pe scurt elegantele experiențe prin care a pus în evidență, existența celor două tipuri principale de receptori adrenergici alfa și beta- și cum, pe baza efectelor substanțelor beta-stimulatoare, a putut prevedea principalele efecte ale betablocantelor, sintetizate cu mulți ani mai tîrziu (19).

Istoria betablocantelor demonstrează cît de important este să construiești o ipoteză științifică pe baza unor observații exacte, ale unor experiențe simple, logic realizate.

În 1897, Dale demonstrează că alcaloizii din ergot pot produce o inversare a efectelor tensionale ale adrenalinei.

Cîțiva ani mai tîrziu Langley și Erlich (1905) introduc conceptul de receptor farmacologic. În 1906, Dale adaptează conceptul receptorilor la domeniul adrenergic.

Abia în 1948, Ahlquist formulează, pe baza lucrărilor sale considerate clasice, conceptul de transmitere a informației în domeniul adrenergic prin alfa- și beta-receptori.

Descoperirea, în 1958, de către Powell și Slater a efectelor betablocante ale diclorizoproterenolului, folosit doar experimental, deschide calea realizării derivaților betablocanți utilizați în clinică, începînd cu propranololul (1964) (7).

Noțiunea de receptor adrenergic

Deși Ahlquist a emis în 1948 ipoteza celor două tipuri de structuri receptoare, încă în 1937 Canon și Rosenblueth au sugerat existența a două substanțe mediatoare denumite simpatina E și simpatina I (neuromediator excitator — noradrenalina și inhibitor-adrenalina) cu structuri chimice diferite. Ahlquist a descris corect existența celor două tipuri de structuri recep-

Scanned with OKEN Scanner

toare alfa şi beta, dar în 1967 Lands şi colab. au propus sistematizarea beta-receptorilor în $beta_1$ şi $beta_2$, considerînd fenomene induse de activarea $beta_1$-receptorilor: modificările cardiace, procesele lipolitice, inhibiţia intestinală şi eliberarea de renină; iar cele reglate de activarea $beta_2$-receptorilor: vasodilataţia, bronhodilataţia, relaxarea uterină, glicogenoliza musculară (vezi tabelul I).

TABELUL I

DISTRIBUŢIA RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI

Organ/Ţesut	Receptor		Răspuns	
			STIMULARE	BLOCARE
BRONHII	β_2		relaxare	constricţie
INIMA	β_1	forţa de contracţie	↑++	↓
		vit. conducere AV	↑++	↓
		frecvenţa cardiacă	↑++	↓
		debit cardiac	↑++	↓
VASE				
coronare	β_1 sau β_2		dilataţie ++	—
ms. scheletică	β_2		dilataţie ++	TA puţin modificată
pulmonare	β_2		dilataţie ++	fluxul pulmonar ±
renale	β_1, β_2		dilataţie +	fluxul renal ↓
vene	β_2		dilataţie ++	tonusul venos ↓
MS. STRIATĂ	β_2		contracţie ++	↓
	β_2		tremurături ++	↓
	β_1		glicogenoliză	↓
TUB DIGESTIV				
motilitate, tonus	β_1, β_2		scădere +	↑
secreţie	(β)		scădere	↑
UTER	β_2		relaxare	contracţie ±
PANCREAS (cel β)	β_2		insulină	
			secreţie ++	↓ hipoglicemie
MASTOCITE	β_1		lipoliză	
			ac. graşi neesterificaţi ↑ +++	↓
CEL. JUXTAGLOMERULARE	β_1		renina ++	↓

În 1977, Berthelsen şi colab. au subîmpărţit şi alfa-receptorii, a căror stimulare induce: vasoconstricţie, midriază, contracţia capsulei splenice, iar $alfa_2$-receptorii, situaţi mai ales presinaptic, induc scăderea eliberării catecolaminelor (1,3,4,10,19).

Este de subliniat faptul că diferenţierea strictă a receptorilor alfa şi beta este astăzi contestată, respectiv starea alfa şi beta nu este decît reprezentarea variabilă a aceluiaşi receptor. Se emite deci ipoteza unei interconversii a receptorilor alfa şi beta. Această ipoteză este sugerată de faptul că inhibiţii metabolice, alterări ale funcţiei tiroidiene, suprarenalectomia pot antrena interconversia receptorilor alfa şi beta (4).

Scanned with OKEN Scanner

Structura betablocantelor

Toate betablocantele cunoscute au o structură apropiată de a izoprenalinei (fig. 1).

Elementele de bază ale structurii betablocantelor sînt gruparea N-alchil, în care radicalul alchil este în mod obișnuit un izopropil sau un grup butil terțiar; catena intermediară propil cu un carbon asimetric substituit cu un OH; iar nucleul de care se leagă aceste structuri este un ciclu fenolic substituit sau alt ciclu aromatic, ori heterociclu (fig.2).

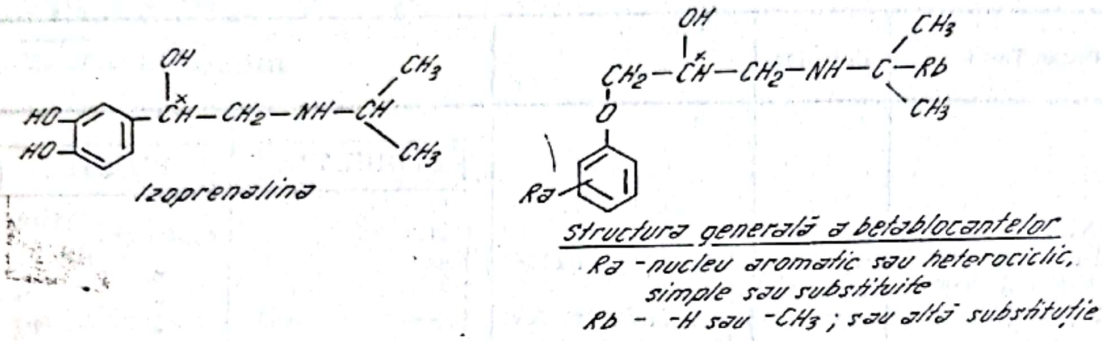


Fig. 1. — Structura izoprenalinei și a betablocantelor.

Afinitatea pentru receptorul beta-adrenergic este crescută paralel cu creșterea diametrului radicalului alchil (mai mare pentru structura butil terțiar decît izopropil).

Activitatea betablocantă este marcată pentru izomerul levogir, dar alte efecte observate (anestezic local) nu sînt legate de particularitățile izomeriei optice. În practică se folosesc racemații (19,24,31).

Proprietăți farmacologice

Așa cum se vede în tabelul I, efectele betablocantelor se deduc din cunoașterea modificărilor induse prin stimularea receptorilor beta.

În acest sens, betablocantele produc o scădere a forței de contracție a miocardului. Acest efect inotrop negativ se observă atît în repaus, cît mai ales în efort, fiind obiectivat prin scăderea valorii raportului dP/dt, respectiv viteza de creștere a presiunii în ventriculul stîng, scăderea vitezei de ejecție și prin creșterea presiunilor sistolice și diastolice ale ventriculului stîng. Fluxul sanguin periferic este diminuat, probabil printr-un efect reflex consecutiv scăderii debitului cardiac.

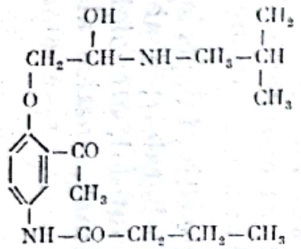
Frecvența cardiacă scade, mai puțin la subiectul în repaus și decubit dorsal, dar mai ales la subiectul în efort și în ortostatism. Această reducere a frecvenței cardiace va fi mai marcată la pacienții cu tireotoxicoză sau în cursul anesteziei generale. Bradicardia reprezintă o componentă importantă a efectului terapeutic antihipertensiv.

De asemenea, consumul de oxigen miocardic și fluxul sanguin coronarian sînt diminuate consecutiv reducerii frecvenței și inotropismului cardiac.

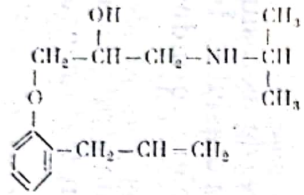
Efectul antihipertensiv al betablocantelor ar putea fi explicat și prin inhibarea eliberării de renină din celulele juxtaglomerulare; prin blocarea

Scanned with OKEN Scanner

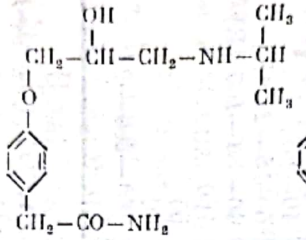
STRUCTURILE UNOR BETABLOCANTE



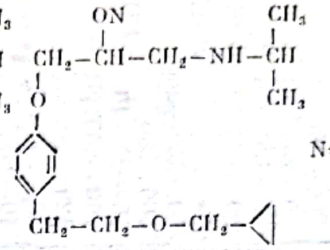
ACETORUTOLOL (SECTRAL)
1969* GR. MOL. 336, 43; $C_{14}H_{20}N_2O_4$



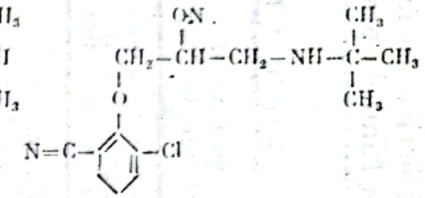
ALPRENOLOL (APTINE)
1966; GR. MOL. 249,34; $C_{15}H_{23}NO_2$



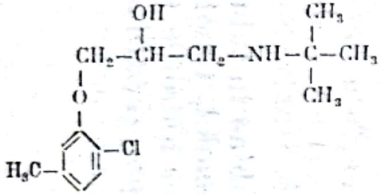
ATENOLOL (TENORMIN)
1970; GR. MOL. 266,34; $C_{14}H_{22}N_2O_3$



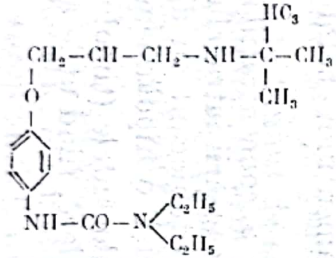
BETAXOLOL (KERLON)
1977; GR. MOL. 307,44; $C_{18}H_{29}NO_3$



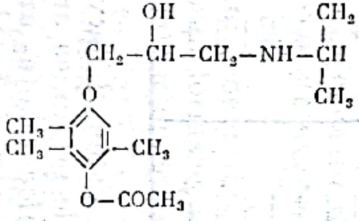
BUNITROLOL (STRESSON)
1968; GR. MOL. 248,32; $C_{14}H_{20}N_2O_2$



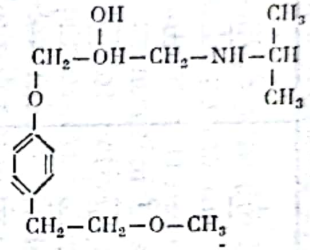
BUPRANOLOL (BETADRAN)
1967; GR. MOL. 271,79; $C_{14}H_{22}NOCl$



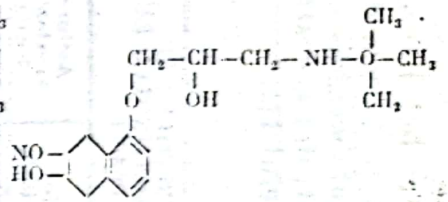
CELIPROLOL (SELECTOL)
1975; GR. MOL. 379,00, $C_{20}H_{33}N_3O_4$



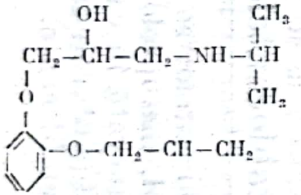
METIPRANOLOL (TRIMEPRANOL-RSC)
1968; GR. MOL. 309,42; $C_{17}H_{29}NO_4$



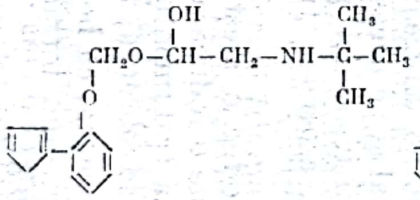
METOPROLOL (LOPRESOR; BETALOC-RP)
1971; GR. MOL. 267,38; $C_{15}H_{25}NO_3$



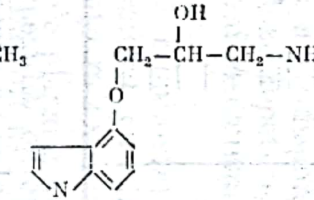
NADOLOL (CORGARD)
1973; GR. MOL. 309,42; $C_{17}H_{27}NO_4$



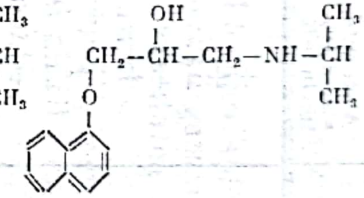
OXPRENOLOL (TRASICOR, CORETAL-RPP)
1966; GR. MOL. 265,34; $C_{15}H_{23}NO_3$



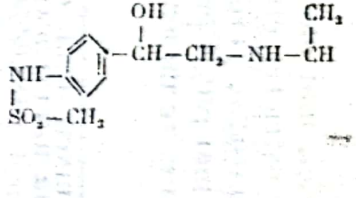
PENBUTOLOL (BEAPRESSIN)
1969 GR. MOL. 291,44; $C_{18}H_{29}NO_2$



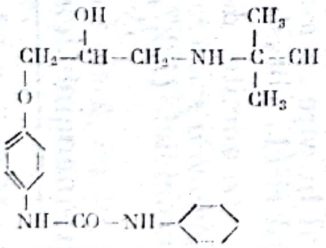
PINDOLOL (VISKEN)
1969; GR. MOL. 248,32; $C_{14}H_{20}N_2O_2$



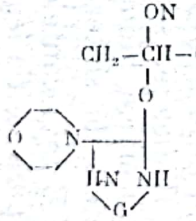
PROPRANOLOL (INDERAL; PROPRANOLOL-RSR; ANAPRILIN-URSS)
1964; GR. MOL. 259,34; $C_{16}H_{21}NO_2$



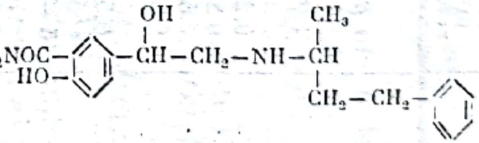
SOTALOL (SOTACOR)
1968; GR. MOL. 272,36; $C_{12}H_{20}N_2O_3S$



TAHNOLOL (CORDANUM — RDG)
1972; GR. MOL. 363,28; $C_{17}H_{21}N_3O_2$



TIMOLOL (BLOCADREN; TIMOPTIC)
1969; GR. MOL. 316,42; $C_{13}H_{24}N_4O_3S$



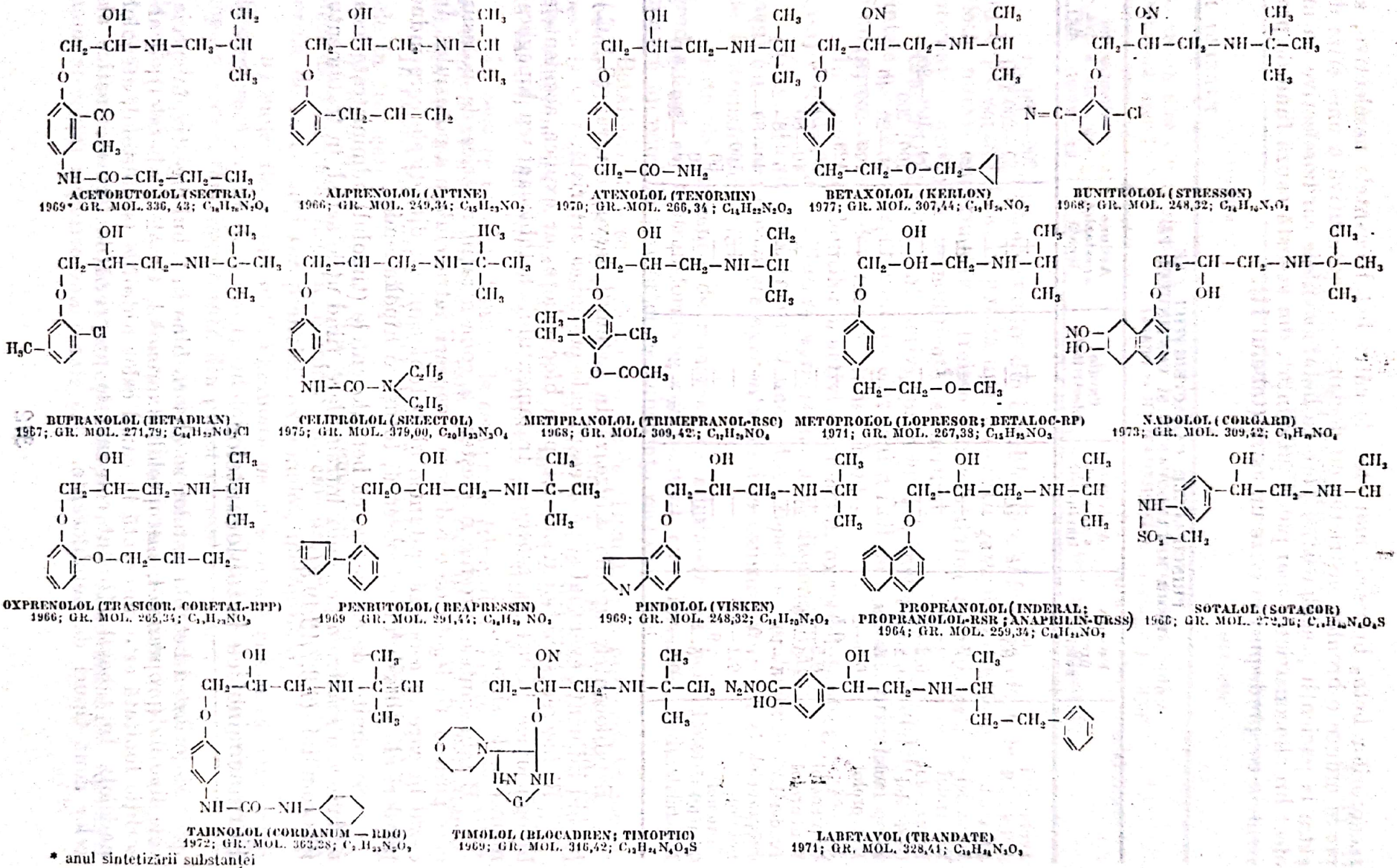
LABETAVOL (TRANDATE)
1971; GR. MOL. 328,41; $C_{19}H_{24}N_2O_3$

* anul sintetizării substanței

Fig. 2 — Structurile unor betablocante.

Scanned with OKEN Scanner

STRUCTURILE UNOR BETABLOCANTE



* anul sintetizării substanței

Fig. 2 — Structurile unor betablocante.

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor beta$_2$ bronşici, mai ales de către betablocantele neselective, se poate induce o bronhoconstricţie, cu declanşarea consecutivă a unei crize de astm la pacienţii predispuşi; se pare că betablocantele cardioselective au un efect bronhoconstrictor mai puţin pronunţat, din această cauză fiind de preferat la cei predispuşi la crize de astm (tabelul II).

TABELUL II

PRINCIPALELE CARACTERISTICI ALE UNOR BETABLOCANTE ŞI CONŢINUTUL PE COMPRIMAT (R = retard)

	Potenţa propranolol = 1	Activitate simpatică intrinsecă	Cardioselectivitate	Acţiune anestezică locală	Conţinutul în substanţă activă pe compr. (mg)
Acebutolol	03	+	+	+	200—400
Alprenolol	03—1	+	—	+	50—200 (R)
Atenolol	1	—	+	—	50—100
Betaxolol	2—4	—	+	±	20
Bunitrolol	0—10	+	?	—	10
Bupranolol	0.2—0.4	—	—	+	50—100—200
Celiprolol	0.2—0.5	?	+	—	100; 200
Metipranolol	5—10	—	±	—	10—20—40
Metoprolol	0.5—2	—	+	—	100—200 (R)
Nadolol	0.5	—	—	—	120
Oxprenolol	0.5—1	+	—	+	80—160 (R)
Penbutolol	5—10	±	—	+	40—80
Pindolol	5—10	+	—	+	5—15—20 (R)
Propranolol	1	—	—	+	40—80—160 (R)
Sotalol	0.1—0.3	—	—	—	160
Taunolol	0.3	—	+	—	50
Timolol	5—10	—	—	—	10
Labetalol	0.2—0.4	—	α + β	+	100—200—400

Betablocantele lipofile difuzează în sistemul nervos central (S.N.C.), putînd influenţa eventual şi pe această cale presiunea arterială.

Reducerea secreţiei insulinice prin blocaj beta$_2$ ar explica accidentele hipoglicemice induse la asocierea tratamentului betablocant cu hipoglicemiantele de sinteză.

Betablocantele produc o creştere a concentraţiilor serice de potasiu, care pare să fie legată de o reducere a captării intracelulare a potasiului. În cazul în care se asociază tratamentul betablocant cu diureticele care induc pierderi ale potasiului, se observă, totuşi, o hipokaliemie.

Se admite, de asemenea, că betablocantele (timolul) administrate local ar induce o scădere a presiunii intraoculare, fiind utile astfel, în tratamentul glaucomului (1,3,7,13,19,31).

Farmacocinetica betablocantelor

Majoritatea betablocantelor se absorb bine în tubul digestiv, în special cele lipofile (propranolol, metoprolol, oxprenolol, timolol, labetalol); o absorbţie limitată este observată în cazul celor hidrofile (acebutolol, atenolol, nadolol). În tabelul III sînt consemnate proprietăţile farmacocinetice ale celor două tipuri de betablocante.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

PROPRIETĂȚILE FARMACOCINETICE SPECIFICE BETABLOCANTELOR LIPOFILE ȘI HIDROFILE

Lipofile	Hidrofile
Se absorb bine din t. digestiv	Absorbție digestivă redusă
Difuzează ușor în SNC	Difuziune limitată în SNC
Proces prin pasaj hepatic (biotransformare)	Excreție renală – subst. nemodificată
Timp de semicreză redus	Timp de semicreză prelungit

După administrare, multe din betablocante suferă un efect de prim pasaj hepatic, astfel că, în pofida unei absorbții gastrointestinale practic completă, numai aproximativ o treime din cantitatea administrată ajunge în circulația sistemică nemodificată structural.

Cînd metaboliții sînt activi (propranolol, metopolol, pindolol), consecințele asupra biodisponibilității sînt mai dificil de analizat, principiul activ fiind suma moleculelor mamă + metaboliți.

În cazul metaboliților inactivi (alprenolol, oxprenolol) efectul de prim pasaj conduce la o reducere apreciabilă a biodisponibilității.

Cu toate acestea, în cazul unor doze repetate, biodisponibilitatea se modifică, ceea ce dovedește existența unui mecanism saturabil al proceselor de biotransformare (31).

Este de asemenea de remarcat că administrarea betablocantelor cu grad ridicat de biotransformare, concomitent cu alimentele, reduce într-o măsură apreciabilă proporția de substanță metabolizată.

Betablocantele se leagă de proteinele plasmatice în proporții variabile, reduse 10—15% (atenolol, metoprolol, timolol) sau în proporții mai înalte, peste 50% (pindolol, propranolol, sotalol); în acest din urmă caz, concentrațiile sanguine nu vor putea fi un ghid satisfăcător al eficienței terapeutice. În tabelul IV sînt precizate proprietățile modificărilor farmacocinetice.

În ceea ce privește timpul de semicreză (timpul de înjumătățire, timp de semiviață) acest parametru este un indicator important al persistenței substanțelor în organism (8,13,31).

În raport cu acest indicator, Dayer și Balant (1979) împart betablocantele în trei categorii:

a) molecule „rapide", cu timp de semicreză scurt (2—4 ore), cu marcat efect de prim pasaj hepatic, eliminate pe cale urinară în proporție mare, sub formă de metaboliți (propranolol, oxprenolol, metoprolol);

b) molecule „semilente", eliminate pe cale renală și biliară, cu timpul de semicreză în jur de 5 ore (pindolol, timolol), cu un efect de prim pasaj hepatic redus, fără importanță din punct de vedere clinic;

c) molecule „lente", rezistente la procesele de biotransformare, cu timp de semicreză prelungit peste 6 ore, avînd ca principală cale de eliminare, calea renală (atenolol, nadolol, sotalol).

Aspectele expuse atrag atenția asupra riscului acumulărilor în cazul unor afecțiuni hepatice sau renale (7).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

FARMACOCINETICA BETA BLOCANTELOR

	Absorbție %	Legare proteine %	Conc. max. sanguină (min)	Biodisponibilitate orală %	Biotransformare met. act.	Timp semireză t 1/2	Elim. urinară	
							Total %	Subst. liberă %
Acebutolol	50	—	180—240	~50	pr. pas. da	3—6h	35	<35
Alprenolol	> 90	38	30—90	~10	pr. pas. da	2—3h	> 90	<1
Atenolol	50	6—16	120—240	> 40	nu nu	6—9h	~40	40
Betaxolol	> 90	50	30—60	~85	da + —	15—20h	> 80	10—15
Bunitrolol	—	—	60—120	—	—	6h	50—60	—
Bupranolol	> 90	—	30	—	—	—	—	—
Metipranolol	> 90	—	36	—	da da	4—6h	—	—
Metoprolol	> 95	12	30—45	~50	pr. pas. da	3—4h	> 95	~3
Nadolol	30	30	180—240	—	nu nu	20—24h	76	70
Oxprenolol	70—95	—	30—60	25—60	pr. pas. nu	1—2h	70—95	2—5
Penbutolol	> 90	—	60—90	—	pr. pas. da	2—4h	70—80	<4
Pindolol	> 90	57	90—120	~100	slab nu	3—4h	> 90	~40
Propranolol	> 90	62	60—180	~30	pr. pas. da	2—3h	> 90	<1
Sotalol	> 75	54	120—180	> 60	nu nu	5—13h	—	~60
Timolol	> 95	<10	60—180	—	pr. pas. nu	4—5h	~65	~20
Labetalol	90	50	—	25	pr. pas. —	8h	55—60	5%

Pr. pas. = efect de prim pasaj hepatic
Met. act. = metaboliți activi

Scanned with OKEN Scanner

Indicații terapeutice ale betablocantelor

Hipertensiunea este principala indicație a betablocantelor.

Diferitele produse sînt eficiente ca antihipertensive, atît ca monoterapie, cît și în asociere. Eficiența este mai marcată la tineri și la pacienții cu antecedente de infarct miocardic sau la hipertensivi cu crize anginoase. Reducerea efortului cardiac și a consumului de oxigen, consecutiv administrării lor, poate fi benefică la aceste categorii de pacienți.

Deși mecanismul acțiunii antihipertensive nu a fost complet elucidat, se admite că este esențială capacitatea de blocare a receptorilor beta, indiferent de celelalte aspecte ale acțiunii lor. De altfel, izomerul dextrogir al propranololului, care nu are activitate betablocantă, dar este stabilizant al membranelor celulare, nu are acțiune antihipertensivă. În fig. 3 sînt marcate datele intrării în terapie a principalelor substanțe antihipertensive.

Reducerea secreției de renină sub influența betablocantelor (cu excepția pindololului), ar explica efectul antihipertensiv observat la pacienții cu hipertensiune cu renină crescută, cu deosebire în hipertensiunile renovasculare. În fapt, toate tipurile de hipertensiune, chiar și cele cu renină normală sau scăzută, sînt sensibile la betablocante.

Hipertensiunile labile, cu debit cardiac crescut și rezistență arterială periferică normală, sau hipertensiunea esențială cu debit cardiac normal și rezistență periferică crescută, răspund bine la betablocante, debitul cardiac fiind diminuat tranzitoriu, iar rezistența periferică scăzînd progresiv, ceea ce conduce la scăderea, în final, a tensiunii arteriale.

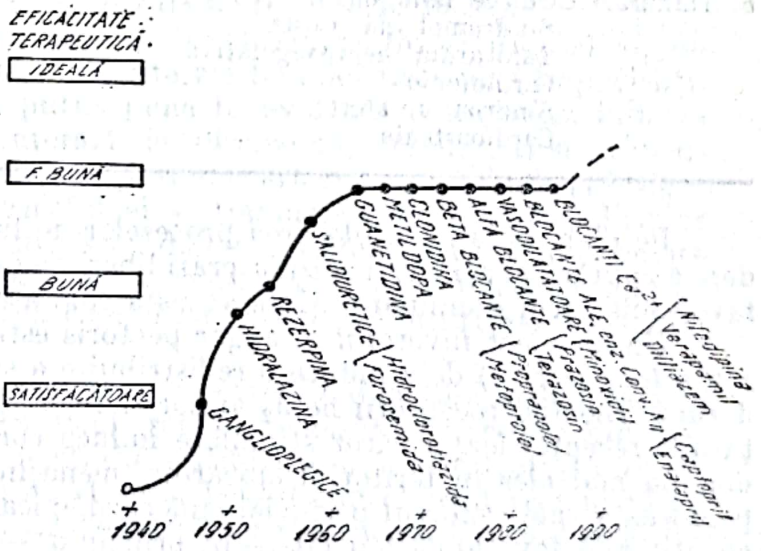


Fig. 3 — Evoluția medicației antihipertensive.

În ceea ce privește posologia, aceasta va fi stabilită prin tatonare, esențială fiind inițierea tratamentului cu doze mici, în vederea prevenirii stării de astenie indusă de prăbușirea debitului cardiac.

De asemenea, în vederea asigurării unei complianțe marcate, se va recurge la preparate cu timp de semicreză prelungit sau la forme galenice cu acțiune prelungită (12,17,24,31).

O altă indicație importantă a betablocantelor o reprezintă angina pectorală.

Scanned with OKEN Scanner

Se ştie că criza anginoasă se produce atunci cînd nevoile de oxigen ale miocardului depăşesc posibilităţile vascularizaţiei coronariene.

În angorul de efort, posibilităţile vascularizaţiei coronariene de a suplimenta cantitatea de oxigen necesară prin vasodilataţie sînt reduse de stenozarea lumenului vascular prin procese de ateroscleroză. În cursul efortului sau stărilor de stress are loc o eliberare crescută de catecolamine, care, de asemenea, cresc nevoile de oxigen ale miocardului.

Betablocantele reduc consumul de oxigen prin blocarea receptorilor adrenergici. Din punct de vedere clinic, aceasta înseamnă diminuarea frecvenţei cardiace, reducerea presiunii sistolice intraventriculare, ca şi a inotropismului cardiac. Toate aceste modificări antrenează o diminuare a nevoilor în oxigen şi deci, prevenirea crizei anginoase. În tabelul V sînt precizate indicaţiile principale ale betablocantelor.

TABELUL V

INDICAŢII

1. Antiaritmice	
2. Antihipertensive	
3. Antianginoase	
4. Cateterism cardiac	
5. Psihiatrie:	Tratamentul anxietăţii
	Psihoze
	Alcoolism
	Dependenţă
	Tremor
6. Tulburări cardiace funcţionale:	
	Sindromul da Costa
	Tahicardia neurovegetativă
	Cardiofobie
	Sindrom de efort
	Cardioastenie

Pe plan metabolic, blocarea proceselor de lipoliză va conduce la o scădere a captării şi utilizării acizilor graşi liberi de către miocard şi se va dovedi favorabilă, prin diminuarea şi pe această cale a consumului de oxigen.

Un alt efect favorabil în angor pectoris este capacitatea unor betablocante (neselective) de a induce o redistribuire a sîngelui coronarian către endocard. Blocînd receptorii $beta_2$ ai coronarelor, acestea permit predominanţa alfa-receptorilor, a căror stimulare induce coronaro-constricţia, care predomină mai ales în teritoriul epicardic, menajînd endocardul şi ameliorînd pe această cale raportul perfuziei endocard/epicard. Această ameliorare este cu atît mai favorabilă, cu cît — în principiu — endocardul este mai puţin irigat decît epicardul şi cu cît, în cursul ischemiei miocardice, acest dezechilibru este încă amplificat.

O a treia importantă indicaţie o constituie tulburările de ritm cardiac.

În mecanismul acţiunii antiaritmice pot fi implicaţi doi factori:

— în primul rînd efectul lor betablocant;

— în al doilea rînd, efectul stabilizant al membranelor celulare.

Catecolaminele sînt implicate în geneza aritmiilor cardiace de efort, emoţii, anestezie, feocromocitom sau hipertiroidie.

Scanned with OKEN Scanner

Betablocantele cresc durata perioadei refractare efective la nivelul nodului atrioventricular și diminuă automatismul sinusal. În acest sens, ele sînt indicate în tahicardiile sinusale esențiale, tahicardie joncțională paroxistică, unele cazuri de fibrilație sau flutter atrial cronic, incomplet influențate de digitalice.

Pot fi utilizate și în unele aritmii prin prolaps de valvă mitrală.

Din acest punct de vedere, dozele de betablocante, utilizate în tratamentul aritmiilor, sînt relativ mici, fiind preferate produsele cu un timp de semicreză prelungit (atenolol, sotalol, nadolol) sau sînt utilizate produse cu formă galenică retard (23).

— O altă indicație a tratamentului betablocant este cardiomiopatia (miocardopatie) obstructivă sau neobstructivă. Termenul descrie acele condiții cardiace, care variază atît din punct de vedere etiologic, cît și patogenic, tulburările observate neputînd fi atribuite unor afecțiuni ale coronarelor, hipertensiunii arteriale, unor afecțiuni pulmonare primare, leziunilor valvulare cardiace sau unor defecte congenitale cardiace. Clasificarea clinică a acestor afecțiuni are ca elemente de referință factorii hemodinamici. Sub acest raport se deosebește o formă hipertrofică obstructivă, cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă, cardiomiopatia congestivă (cardiomegalia) și o formă obliterantă (restrictivă) — mai rar observată în Europa — (amiloidoza cardiacă).

Betablocantele sînt eficiente în forma obstructivă, ameliorînd dispneea, angina, sincopele și palpitațiile; se pare că nu sînt influențate în aceeași măsură aritmiile ventriculare și mortalitatea. Mai bune rezultate au fost menționate în cazurile de miocardopatie neobstructivă, în stadiul de insuficiență cardiacă, cu tulburări de ritm și tahicardie de repaus (18,19,31).

— Betablocantele sînt indicate în tireotoxicoze (hipertiroidie) și, de asemenea, reduc efectele cardiace nedorite ale terapiei tiroidiene la pacienții cu insuficiență tiroidiană. S-a putut pune în evidență o hipersensibilitate cardiacă la administrarea parenterală de adrenalină, precum, și o influențare pe plan terapeutic a tahicardiei, presiunii arteriale, metabolismului bazal, hipersecreției sudorale, termofobiei și tremurăturilor hipertiroidienilor prin rezerpină. Dar mai ales identitatea dintre manifestările cardiovasculare și periferice ale hipertiroidienilor și efectele administrării parenterale de izoprenalină, betastimulator specific, constituie baza logică a utilizării betablocantelor.

Consecutiv administrării lor, betablocantele reduc tahicardia (fără a obține normalizarea ritmului cardiac), reduc tremurăturile, reduc hipersecreția sudorală, (cu toate că unele studii cantitative nu au evidențiat o reducere semnificativă statistic). În acest sens, betablocantele sînt recomandate în tratamentul tireotoxicozelor. Concomitent cu tratamentul cu iod radioactiv, s-au semnalat unele rezultate în hipertiroidia basedowienilor și rezultate deosebite în perioada preoperatorie a pacienților, cu recomandația de tiroidectomie, întrucît completează efectul tratamentului radical, dacă acesta nu a restabilit eutiroidia indispensabilă oricărui act chirurgical; de asemenea, betablocantele s-au dovedit utile în prevenirea crizelor tirotoxicozice acute, din faza postoperatorie, atît de redutabile în trecut.

Betablocantele sînt, de asemenea, deosebit de utile ca adjuvante ale tratamentului mixedemului. La vîrstnici, acest tratament este contracarat de manifestări coronariene, expunînd pacientul la crize anginoase sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

la infarct de miocard. Administrarea concomitentă a betablocantelor cu tratamentul hormonal, asigură prevenirea accidentelor și manevrarea adecvată (mai eficace și mai sigură) a tratamentului de bază (2,18,24,31).

Alte domenii în care betablocantele ar putea fi utilizate sînt:

— în algodistrofii, în care factorul dominant ar fi o perturbare a sistemului simpatic, sub a cărui dependență se află microcirculația osoasă; betablocantele au o acțiune selectivă asupra segmentelor vasculare bogate în betareceptori, realizînd o vasoconstricție sau, mai exact, limitează sau împiedică vasodilatația, prin blocarea anastomozelor (închid șunturile arteriovenoase) și sfincterele precapilare;

— în spasmofilie, întrucît s-au pus în evidență creșteri (semnificative statistic) ale excreției urinare de catecolamine și acid vanilmandelic la spasmofili. Secreția crescută a celor doi metaboliți nu ar fi doar un simplu „marker" al anxietății, comună la acești bolnavi, ci ar fi chiar implicată în declanșarea simptomatologiei și întreținerea stării patologice (2);

— în terapia migrenelor, prin acțiunea vasomotorie a betablocantelor, consecutiv căreia se realizează o inhibiție a vasodilatației carotidei externe de origine adrenergică, concomitent cu efectul asupra serotoninei; aceste aspecte fundamentează utilizarea betablocantelor în profilaxia crizelor migrenoase; produsul cel mai bine studiat sub acest raport este propranololul;

— în tremorul de origine senilă sau de tip esențial -familial, în care se știe că există o hiperreactivitate adrenergică, betablocantele lipofile s-au dovedit foarte utile; efectul lor este mai puțin evident în tremorul de origine parkinsoniană, în care mecanismul este datorat unui deficit al sistemului inhibitor adrenergic (2,24,31,32).

Un domeniu de mare interes al utilizării betablocantelor îl constituie indicația lor în glaucomul cronic primitiv cu unghi deschis. S-au invocat mai multe ipoteze, care nu au fost confirmate decît parțial, în ceea ce privește mecanismul de acțiune.

Se admite că ar fi implicată o stimulare betaadrenergică, caracteristică substanțelor care au un efect de tip activitate simpatică intrinsecă (ASI) specific (pindolol) sau o stabilizare a membranelor, care ar limita secreția de umoare apoasă de către epiteliul ciliar (propranolol, oxprenolol); mecanismul pare a fi diferit, întrucît betablocantele pure, selective sau neselective (atenolol sau timolol) reduc secreția de umoare apoasă cu aproximativ 40% printr-un mecanism încă necunoscut.

Două substanțe sînt utilizate în mod curent sub formă de colire, respectiv Atenolol 4%, betablocant selectiv foarte eficient, dar care după cîteva săptămîni de utilizare, realizează o diminuare a efectelor, probabil printr-un fenomen de tahifilaxie, sau maleatul de timolol în concentrații de 0,25—0,50%, eficient în 80% din cazurile studiate. Eficacitatea este superioară pilocarpinei și adrenalinei, iar inocuitatea practic totală. Pe de altă parte, se descrie o acțiune sinergică celei a inhibitorilor de anhidrază carbonică (acetazolamida) sau colinergicelor (pilocarpina), ceea ce crește eficiența terapeutică (2,19).

Ca aspecte particulare, între indicațiile betablocantelor sînt de notat cele referitoare la administrarea acestor substanțe la bolnavii hipertensivi cu insuficiență renală cronică sau bolnavi cu insuficiență renală în stadiul de uremie depășită, supuși hemodializei iterative și la gravide, în toată perioada gestației, pînă în momentul parturiției.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste situaţii speciale se va ţine seama de proprietăţile farmacocinetice ale betablocantelor, precum şi de toxicitatea lor.

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică vor fi preferate betablocantele, care deşi se elimină exclusiv pe cale renală, nu se acumulează în organism, fiind suficientă adaptarea dozelor (atenololul) sau cele care deşi sînt metabolizate (oxprenololul), metaboliţii sînt inactivi şi nu se acumulează în organism. Din acest punct de vedere, betablocantele lipofile sînt relativ contraindicate (propranolol), iar pentru cele hidrofile (atenolol, nadolol) posologia trebuie redusă la 1/2 sau 1/3 (reducere cu 50% sau cu 75%).

Pentru pacientele gestante betablocantul recomandat este propranololul (8,14,30).

Contraindicaţiile betablocantelor

Insuficienţa cardiacă decompensată este contraindicaţia cea mai importantă, deoarece betablocantele suprimă efectul inotrop pozitiv al catecolaminelor, indus prin activarea adenilciclazei miocardice. Efectul inotrop negativ este mai exprimat la substanţele care nu au activitate simpatică intrinsecă. În ceea ce priveşte incriminarea efectului stabilizant al membranelor celulare în agravarea insuficienţei cardiace, acest aspect este discutabil; cu toate acestea, cele mai multe din cazurile raportate ca accidente erau tratate cu propranolol.

În cazul declanşării unui accident dramatic (colaps sau edem pulmonar acut) se va administra glucagon (5 mg i.v., repetat), care stimulează adenilciclaza pe o altă cale decît receptorul beta. Tabelul VI consemnează domeniile şi caracterul contraindicaţiilor principalelor betablocante.

Blocurile atrioventriculare de gradul 2 sau 3 reprezintă, ca şi insuficienţa cardiacă decompensată, o contraindicaţie absolută, în schimb un bloc de gradul I ar putea reprezenta o contraindicaţie relativă. Dar şi în acest din urmă caz, betablocantele caracterizate prin ASI (pindolol) vor fi preferate celor care au un efect betaadrenolitic pur; de asemenea, existenţa eventuală a unui efect stabilizator al membranelor ar fi un factor agravant, mai ales la nivelul joncţiunii fibrelor Purkinje — musculatura ventriculară.

Astmul bronşic este o contraindicaţie absolută, întrucît o blocare a tonusului simpatic bronhodilatator, asociată cu o eventuală acţiune directă contracturantă a acestor substanţe pe musculatura netedă bronşică, poate duce la obstrucţia căilor respiratorii, cu declanşarea unei crize de astm. Aparent, betablocantele cardioselective sînt mai puţin periculoase, eventual în condiţiile asocierii cu un simpatomimetic $beta_2$-selectiv (salbutamol). Este important de reţinut că în acest caz, asocierea cu un betablocator ASI nu este eficientă.

În cazul unei bronşite cronice astmatiforme, utilizarea betablocantelor se va face cu prudenţă, folosind un betablocant cardioselectiv ca metoprolol sau atenolol în doze mici, căci dozele mari diminuă cardioselectivitatea; este de reţinut, de asemenea, faptul că $beta_2$-blocantele puternice, ca propranololul sau nadololul, sînt contraindicate.

Tulburările circulaţiei periferice — sindromul Raynaud sau extremităţile reci — sînt rare, dar adesea jenante, căci complicaţiile sînt imprevizibile. Ele apar cu o frecvenţă de 0,5—2% şi adesea după mai mulţi ani, impunînd

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

CONTRAINDICAȚIILE BETABLOCANTELOR
DUPĂ S. WITCHITZ MODIFICAT

Cardiovasculare	
Absolute	Insuficiență cardiacă decompensată Șoc cardiogen Bloc atrioventricular gradul 2 sau 3 Bradicardie sinusală severă Sindrom Raynaud, gangrenă sau necroză cutanată
Relative	Insuficiență cardiacă ușoară Cardiomegalie Bloc atrioventricular gradul 1 Arterite (de utilizat cele cardioselective)
Pulmonare	
Absolute	Astm bronșic
Relative	Bronșita astmatiformă (se vor utiliza cele cardioselective)
Neuropsihice	
Absolute	Depresiuni psihice severe (se va evita propranololul)
Metabolice-hormonale	
Relative	Diabet zaharat (se vor utiliza cele cardioselective) Hipertiroidism (întreruperea bruscă poate intensifica tulburările)
Alergice	
Relative	Manifestările alergice (se vor utiliza cele tolerate)
Vîrstnici	
Relative	Toate manifestările efectelor adverse sînt agravate

întreruperea tratamentului. Se vor prefera, în cazurile de arterite, betablocantele cardioselective și cele cu activitate simpatică intrinsecă (activitate agonistă parțială).

Betablocantele pot agrava claudicația intermitentă prin reducerea debitului cardiac și prin creșterea rezistenței periferice.

Complicațiile metabolice sînt rare, dar în cazul diabetului zaharat insulinodependent tratamentul betablocant trebuie întrerupt.

În principiu se vor folosi betablocantele cardioselective (metroprolol, atenolol, acebutolol), căci în acidocetozele diabetice glicogenoliza musculară este singurul factor de reglare a glicemiei, și ea se găsește sub incidența stimulării $beta_2$-receptorilor. Problema principală în cazul hipoglicemiei din cursul tratamentului insulinic o reprezintă abolirea semnelor clasice de alarmă (tahicardia și stimularea secreției sudorale) prin betablocante.

Simptomele psihonervoase, coșmaruri, halucinații, insomnii, depresiuni nervoase sînt mai ales de temut în cazul preparatelor liposolubile (propranolol, metoprolol), fiind preferate cele hidrosolubile (atenolol, nadolol, sotalol) (1, 3, 19, 21, 22, 25, 28).

Scanned with OKEN Scanner

Efecte adverse

În general, betablocantele sînt substanțe bine tolerate, iar experiența de mulți ani a propranololului a delimitat condițiile utilizării lor. În tabelul VII sînt menționate diferitele tipuri de reacții adverse și frecvența lor.

Cele mai multe efecte adverse ale betablocantelor sînt consecința efectului farmacologic. Receptorii beta-adrenergici sînt ubicuitari și este surprinzătoare buna toleranță a acestui grup de substanțe.

TABELUL VII

EFECTE ADVERSE

Frecvent	Tulburări gastrointestinale (grețuri, vărsături, constipație, diaree)	10—12%
	Tulburări cardiovasculare (sindr. Raynaud, extremități reci)	5— 6%
	Tulburări psihonervoase (insomnii, amețeli, astenie, parestezii, depresii)	4—4,5%
Mai rar	Bronhospasm	2,5%
	Stări confuzionale (mai ales la bătrîni)	1%
	Insuficiență cardiacă	0,5%
	Tulburări metabolice (hipoglicemie)	
Foarte rar	Erupții cutanate	
	Crampe musculare	
	Agranulocitoză	
	Purpură trombocitopenică sau netrombocitopenică	

Cele mai frecvente efecte adverse sînt cele gastro-intestinale și constau în grețuri, vărsături, crampe abdominale, diaree, asociate cu blocarea receptorilor beta, deci inhibiția tonusului simpatic și consecutiv creșterea tonusului vagal. Betablocantele pot produce tulburări circulatorii datorită unei vasoconstricții directe, prin dezechilibrul influenței alfareceptorilor și betareceptorilor cu acțiune vasodilatatoare. Tulburările circulatorii pot fi și consecința unui efect indirect, prin reducerea debitului cardiac.

La bolnavii predispuși, apariția unei insuficiențe cardiace, atît prin efect inotrop negativ, cît și prin reducerea ritmului cardiac, este relativ frecvent observată, ca și o bradicardie pronunțată sau fenomene de bloc a-v, la bolnavii cu tulburări de conducere, prin deprimarea nodului sinusal și/sau atrioventricular.

Insomnii, coșmaruri, crampe musculare au fost raportate ca efecte adverse, mai ales la betablocantele ASI (pindolol, mai rar acebutolol sau oxprenolol).

Modificările hemodinamice explică starea de slăbiciune de care se plîng frecvent pacienții, ca și o stare de oboseală accentuată, toate betablocantele fiind egal incriminate.

Foarte rar s-a observat apariția unei agranulocitoze sau unei purpure trombocitopenice sau netrombocitopenice.

De asemenea, în foarte rare cazuri, sînt observate erupții cutanate obișnuit de tip eritematos. Cînd apar, au forma unei erupții maculopapulare, care survine la 48 de ore de la începerea tratamentului. S-au raportat, de, asemenea, urticarie și erupții perianale și acneiforme sau un eritem multi-

form. De regulă, aceste manifestări cutanate dispar la întreruperea tratamentului.

Dacă se exclud pacienţii cu insuficienţă cardiacă, astmaticii şi cei cu tulburări severe ale conducerii a-v, incidenţa reacţiilor adverse este de aproximativ 5%.

În ceea ce priveşte tratamentul unor efecte adverse, acesta constă în administrarea de atropină (0,5—1 mg intravenos) sau orciprenalină, în perfuzie lentă. S-a menţionat, de asemenea, utilizarea glucagonului administrat intravenos, care induce un efect pozitiv, independent de receptorii beta.

În cazul declanşării unei crize de astm se impune administrarea de aminofilină intravenos.

În ceea ce priveşte oprirea tratamentului betablocant, acesta trebuie treptat redus, mai ales la pacienţii cu afecţiuni coronariene, întrucît întreruperea bruscă poate precipita aritmii cardiace severe sau poate să agraveze crizele anginoase şi chiar să provoace un infarct miocardic (1, 11, 19, 20, 24).

Interacţiuni cu alte substanţe sau grupe de substanţe

Betablocantele pot fi asociate cu alte mijloace terapeutice, dar se impune prudenţă în cazul acestor asocieri, întrucît pot da naştere unor reacţii nedorite. Tabelul VIII conţine unele tipuri de asocieri şi consecinţele care decurg.

Administrarea concomitentă a betablocantelor cu tonice cardiace este o regulă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă manifestă. Betablocantul trebuie administrat în doze reduse sau chiar întrerupt ulterior, după caz.

TABELUL VIII

INTERACŢIUNI CU ALTE SUBSTANŢE

• Clonidina + betablocante	Întreruperea tratamentului se realizează prin reducerea treptată iniţial a posologiei betablocantului şi ulterior a clonidinei.
• Glicozizii tonicardiaci	Administraţi concomitent pot induce o bradicardie severă sau chiar bloc cardiac.
• Simpatomimeticele α sau β	Asociate tratamentului betablocant pot induce, după caz, hipertensiune marcată şi bradicardie severă cu posibil bloc a-v.
• Curarizantele antidepolarizante (galamina, pancuroniu, tubocurarina)	Betablocantele potenţează şi/sau prelungesc efectul curarizant.
• Hipoglicemiantele orale	Betablocantele asociate cresc sau scad glicemia, pot masca o hipoglicemie, mai ales la doze mari.
• Derivaţii xantici	În utilizare concomitentă pot bloca reciproc efectul terapeutic.
• Fenotiazinele	Administrate concomitent conduc la creşterea reciprocă a concentraţiilor plasmatice şi consecutiv apariţia efectelor toxice.
• Rezerpina	Asociată betablocantelor induce o intensificare a efectului şi consecutiv bradicardie şi hipotensiune.
• Blocanţi calciu (nifedipina, diltiazem)	Potenţează efectul terapeutic al betablocantelor.
• Salidiureticele (hidroclorotiazida, furosemida)	Potenţează reciproc efectele terapeutice ale betablocantelor.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea altor antihipertensive tratamentului betablocant poate ridica, probleme privind utilitatea sau unele manifestări nedorite. În acest sens- asocierea cu diureticele tiazidice este curentă și asociată cu potențarea reciprocă a efectelor benefice: paralel, hiperglicemia indusă de diureticele tiazidice poate fi controlată prin betablocante.

Asocierea betablocantelor cu blocanții de calciu (nifedipină) potențează efectul antianginos, reducînd incidența infarctului de miocard.

Deși derivații xantinici sînt recomandați în blocarea crizei de astm declanșată de betablocante, utilizarea lor concomitentă nu este indicată, întrucît își anulează reciproc efectele terapeutice.

În principiu, se impune oprirea tratamentului betablocant în preajma intervențiilor chirurgicale, întrucît poate modifica efecte ale anestezicelor sau medicației preanestezice. De pildă, betablocantele potențează și prelungesc efectul curarizantelor antidepolarizante; de asemenea, interferă cu fenotiazinele, conducînd la creșterea concentrației plasmatice și consecutiv apariția efectelor toxice (1, 5, 6, 9, 19).

Alegerea unui betablocant adecvat

Prescrierea unui betablocant presupune cunoașterea amănunțită a proprietăților sale farmacologice și farmacocinetice; de aceea, este indicată familiarizarea medicului cu un grup restrins de betablocante.

Propranololul reprezintă, din multe puncte de vedere, betablocantul de elecție. Cu toate acestea, în cazul în care complianța pacientului este redusă, utilizarea unui betablocant hidrofilic, care nu se metabolizează în organism (atenolol sau sotalol) poate intra în discuție; de asemenea, formele galenice cu acțiune prelungită sînt de luat în considerare (oxprenolol).

Pentru pacienții care au suferințe respiratorii, un betablocant cardioselectiv de tipul metoprololului sau atenololului se impune atenției medicului.

Betablocantele cu ASI sau activitate agonistă parțială sînt de ales cînd este vorba de pacienți cu frecvență cardiacă scăzută în repaus; pentru această categorie de pacienți pindololul poate reprezenta o alternativă.

Betablocantele lipofile (propranolol, metoprolol etc.) trebuie contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică și pentru că metaboliții lor sînt excretați pe cale renală sînt, de asemenea, relativ contraindicate în insuficiența renală severă.

În ceea ce privește posologia, aceasta trebuie adaptată de la caz la caz și va ține seama de proprietățile farmacoterapeutice ale substanței selecționate și de condiția patologică de ansamblu a pacientului, care va fi tratat (1, 10, 15, 23, 26, 27, 29).

Bibliografie

1. BENET H.D. — Beta-blocking drugs and calcium antagonists, Int. Med., 1983, 1, 17, 790.
2. BOUVENOT G., BARTOLIN R., ESCANDE M., DELBOY C. — À propos des nouvelles indications des béta-bloquants en pathologie générale, Thérapie, 1980, 35, 1, 61.

Scanned with OKEN Scanner

3. BROGDEN R.N., HEEL R.C., SPEIGHT T.M., AVERY G.S. — Metoprolol: A rewiev of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris, Drugs, 1977, 14, 321.
4. BIOULAC B., SIMONNET G. — La neurotransmission dans le système nerveux végétatif, Rev. Prat., 1981, 31, 37, 2 605.
5. COLLIGNON P., LEGRAND V. — Béta-bloquants à la phase aigue de l'infarctus du myocarde, Méd. Hyg., 1986, 44, 3 521.
6. DARGIE J.H. et al. — Nifedipine and propranolol: a beneficial drug interaction, Amer. J. Med., 1981, 71, 676.
7. DAYER P., BALANT L. — Pharmacologie clinique des adrénolytiques béta, Méd. Hyg., 1979, 37, 958.
8. DAYER P., — Quel est le médicament béta-bloquant de choix pour le malade en insuffisance rénale?, Méd Hyg., 1981, 39, 894.
9. ESSEN R., MERX Q., NEIS W., RITZ R. — Wirkung von Metoprolol auf die Infor-grösse beim akuten Myokardinfarkt, Deutsch. Med. Wohenschr., 1982, 107, 34, 1 267.
10. ALDO FERRARA et al. — Effects of alfa-adrenergic and beta-adrenergic receptor blokade on lipid metabolism, Amer. J. Med., 1986, 80, 2A, 104.
11. FRISHMAN H.W., FURBERG D.C., FRIEDEWALD T.W. — Beta-adrenergic blockade for survivors of acute myocardial infarction, New Engl. J. Med., 1984, 310, 13, 830.
12. FROLICH E.D. — Les applications thérapeutiques des béta-bloquants, Ars med., 1977, 32, 7, 617.
13. GIUDICELLI J.F. — Pharmacologie des inhibiteurs béta-adrénergiques, Thér., 1980, 35, 23.
14. GLOSSON P. — Les nouveaux médicaments antihypertenseurs et leur emploi chez les patients en insuffisance rénale terminale, Méd. Hyg., 1982, 40, 996.
15. GROSS F. — Le traitement antihypertenseur: concepts modernes et orientations de la recherche, Triangle, 1984, 24, 3, 139.
16. KELLY L.K. — Beta-blockers in hypertension: a review Amer. J. Pharm., 1976, 33, 1 284.
17. LAROCHE CL., CREMER A.G., BOISSONNAS A., DETILLEUX M. — Les béta-bloquants dans les affections thyroïdiennes, Thérapie, 1980, 35, 1, 45.
18. LUBSEN J., TIJSSEN J.G.P., KERKKAMP H.J.H. — Early treatment of instable angina in the coronary care unit: a randomised double-blind, placebo controlled comparison of recurent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both, Brit. Heart J., 1986, 56, 400.
19. LYDTIN H., LOHMÖLLER G. — Beta blokers, Ed. Hansttuber Publ., Bern, 1980.
20. MILLER R.R., OLSON G.H., AMSTERDAM A.E., MASON T.D. — Propranolol-withdrawal rebound phenomenon, New Engl. J. Med., 1975, 293, 9, 416.
21. MOSER M. — Historical perspective on the management of hypertension, Amer. J. Med., 1986, 80, 58, 1.
22. OPIE H.L. — Drugs and the heart for years, Lancet, 1984, 1, 496.
23. OWENS C.W.I. — Sustained release beta-blockade, Clin. ther., 1978, 1, 5, 319.
24. PRICHARD B.N.C. — Les béta-bloqeuers, Spectrum, 1979, 22, 3—4, 15.
25. REALE A., MOTOLASE M. — Partial agonist activity of betaadrenergic blocking agents and cardiac performance: a review, Europ. Heart J., 1981, 2, 245.
26. ROLAND J.M. et al. — Effect of betablockers on arrhythmias during six weeks after suspected myocardial infarction, Brit. Med. J., 1979, 2, 518.
27. SCOTT A.K., RIGBY J.W., WEBSTER J. et al. — Atenolol and metoprolol once daily in hypertension, Brit. Med. J., 1982, 284, 1 514.
28. SHAND G.D. — Propranolol, New Engl. Med., 1975, 243, 6, 280.
29. TAYLOR S.H., SILKE B., LEE P.S. — Intravenous beta-blockade in coronary heart disease, New Engl. J. Med., 1982, 306, 631.
30. TCHERDAKOFF CH., KREFT C. — Traitement par le propranolol de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, Press. Med., 1977, 6, 8, 629.
31. WITCHITZ S. — Les béta-bloqueurs: propriétés, pharmacologiques. Usilisation clinique, Rev. Prat., 1981, 31, 37, 2 651.
32. YOUNG R.R. et al. — Beta-adrenergic mechanisms in action tremor, New Engl. J. Med., 1975, 290, 950.

Scanned with OKEN Scanner

probleme de reumatologie

Scanned with OKEN Scanner

Date actuale privind reumatismele inflamatoare seronegative

ŞT. ŞUŢEANU • POMPILIA OANCEA

Reumatismele inflamatoare seronegative se bucură de o atenţie deosebită în ultimii ani pe plan mondial, fiindu-le consacrate numeroase articole în presa de specialitate şi comunicări în cadrul manifestărilor ştiinţifice. Recent (octombrie 1986) ele au constituit tema unui simpozion organizat la Roma de către Societatea Europeană de Reumatologie (EULAR).

În cele ce urmează, ne propunem să prezentăm o sinteză a datelor recente din literatură, filtrate prin prisma experienţei personale. În ultimii ani, în clinica noastră au fost internaţi şi studiaţi 600 de bolnavi cu reumatisme inflamatoare cronice şi colagenoze. Dintre aceştia, 192, adică aproximativ o treime, au fost bolnavi cu reumatisme inflamatoare seronegative, în comparaţie cu 264 bolnavi cu poliartrită reumatoidă şi 144 cu diverse colagenoze majore. Din aceste cifre rezultă că reumatismele inflamatoare seronegative reprezintă o proporţie deloc neglijabilă din bolnavii reumatici spitalizaţi în clinica noastră.

Progresele realizate în ultimii 10—15 ani în cunoaşterea reumatismelor inflamatoare seronegative s-au datorat fundamentării a trei concepte, care se întrepătrund, şi anume (fig. 1):

— conceptul privind *spondilartritele seronegative*, enunţat de Moll şi Wright în 1974 (17, 21);

— *conceptul artropatiilor asociate cu HLA-B$_{27}$*, fundamentat de Brewerton şi Schlosstein în 1973, care au arătat marea incidenţă a antigenului HLA-B$_{27}$ la bolnavii cu spondilită anchilozantă (5, 19);

— conceptul privind *artritele reactive*, acest termen fiind folosit pentru prima dată de Aho şi colaboratorii, în acelaşi an (3,4).

Din schema prezentată se vede strînsa legătură dintre spondilartritele seronegative, grupul artropatiilor asociate cu HLA-B$_{27}$ şi artritele determinate de infecţiile cu diverşi germeni.

Astfel, spondilartritele seronegative sînt în cea mai mare parte asociate cu antigenul HLA-B$_{27}$, unele cu artritele reactive (sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, sindromul Whipple), iar altele fără asemenea legături.

Se observă, de asemenea, că sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy are o poziţie particulră, din anumite puncte de vedere, centrală, fiind în acelaşi timp o spondilartrită seronegativă, HLA-B$_{27}$ dependentă şi artrită reactivă

Totodată, se poate observa că grupul spondilartritelor seronegative reprezintă numai *o parte* din reumatismele inflamatoare seronegative; de

Scanned with OKEN Scanner

aceea, cei care se referă la acest capitol de patologie trebuie să vorbească nu despre spondilartritele seronegative (în care este esențială atingerea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace), ci despre reumatismele inflamatoare seronegative, folosind — eventual — și denumirea de artrite (poliartrite) seronegative.

Vom prezenta principalele entități clinice, sistematizate în funcție de cele trei concepte amintite mai devreme; vom analiza, sintetic, principalele

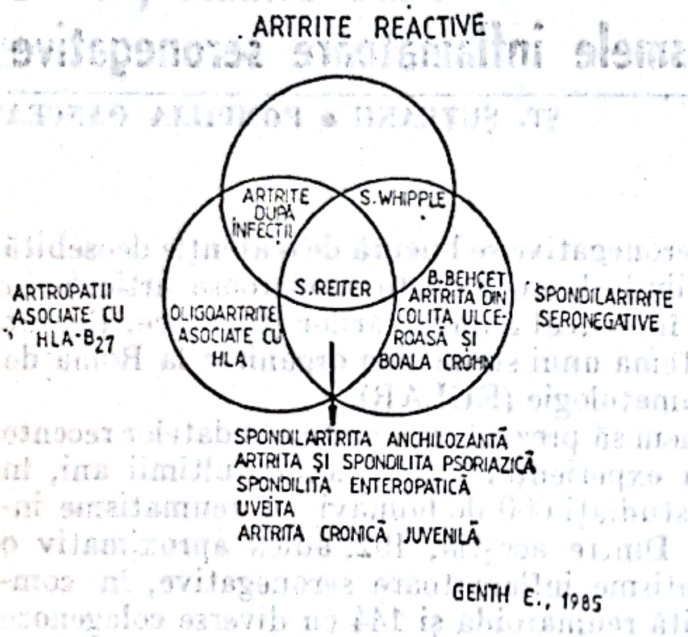


Fig. 1 — Schemă integrativă a celor 3 concepte, privitoare la: spondilartritele seronegative, artropatiile asociate cu HLA-B_{27} și artritele reactive.

aspecte nosologice și caracterele comune, formulate sub forma unor criterii de diagnostic.

Începem cu clasa cea mai importantă și anume cu spondilartritele seronegative, așa cum sînt au fost ele prezentate de Moll și Wright.

Spondilartritele seronegative

Cercetările serologice, efectuate bolnavilor cu poliartrită reumatoidă, au dus la descoperirea factorului reumatoid, care poate fi pus în evidență atît prin reacția de aglutinare a hematiilor sensibilizate de oaie (testul Waaler-Rose) cît și prin reacția de aglutinare a particulelor de latex (testul Singer și Plotz). Pe baza acestor teste, bolnavii cu poliartrită reumatoidă au putut fi împărțiți în seropozitivi și seronegativi.

Într-o lucrare publicată în 1969, în care am fost preocupați de problema poliartritei reumatoide seronegative (20), am arătat că din grupul bolnavilor care aveau testele de depistare a factorului reumatoid negative, făceau parte nu numai bolnavi cu poliartrită reumatoidă, ci și bolnavi cu alte reumatisme inflamatoare cronice; spondilită anchilozantă (formă periferică), poliartrită psoriazică (cu apariție ulterioară a erupției cutanate), sindrom Whipple etc.

Numeroase alte lucrări au arătat, de asemenea, că testele de depistare a factorilor reumatoizi permit împărțirea reumatismelor inflamatoare cronice în seropozitive și seronegative, după cum factorul reumatoid este prezent sau

absent (14). Grupului seropozitiv îi aparține poliartrita reumatoidă clasică; în schimb, grupul seronegativ este reprezentat de un ansamblu eterogen de boli reumatice, din care fac parte atît bolnavi cu poliartrită reumatoidă seronegativă (care are numeroase trăsături comune cu poliartrita reumatoidă seropozitivă), cît și bolnavi, care pot fi introduși în alte cadre nosologice: spondilartrită anchilozantă, reumatism psoriazic, sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy etc.

Ulterior, studii genetice au demonstrat că în anumite familii existau subiecți afectați unii de psoriazis, alții de spondilită anchilozantă sau de sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy. Totodată, s-a arătat că, în cazul unor bolnavi, nu se poate face o distincție categorică între o erupție cutanată de psoriazis pustulos al piciorului și o keratodermie plantară, caracteristică sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy.

Pentru aceste motive, în 1974, Moll și Wright au introdus noțiunea de spondilartrită seronegativă, din care fac parte anumite reumatisme inflamatoare seronegative. Prefixul „*spondil*" își propune să sublinieze afectarea frecventă a coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace, întîlnită la acești bolnavi. Aceluiași subiect i-a fost consacrată recent o monografie, sub redacția lui A. Calin (7).

După Moll, din grupul spondilartritelor seronegative fac parte următoarele entități clinice: spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, colita ulceroasă, boala Crohn, sindromul Behçet (tabelul I).

TABELUL I

ENTITĂȚILE CLINICE CARE FAC PARTE DIN GRUPUL SPONDILARTRITELOR SERONEGATIVE (DUPĂ MOLL ȘI COLAB.)

1. Spondilita anchilozantă
2. Artrita psoriazică
3. Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy
4. Colita ulceroasă
5. Boala Crohn
6. Sindromul Behçet

Ulterior, cadrul nosologic al spondilartritelor seronegative a suferit unele modificări. Recent, în cadrul monografiei la care ne-am referit (7), bolile prezentate ca făcînd parte din acest grup sînt următoarele: artropatia psoriazică, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy și artropatiile reactive, spondilitele enteropatice (boala Crohn, colita ulceroasă), uveita, spondilita anchilozantă, spondilita anchilozantă juvenilă, sindromul artropatic entezopatic seronegativ, artroosteita pustulotică, boala Behçet, boala Whipple, spondilitele nediferențiate (bolnavi care prezintă unele trăsături de spondiloartropatie, dar care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic ale unei spondilite anchilozante, ale unui sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy sau ale unei afecțiuni înrudite, spre exemplu cei cu uveită și artrită sacroiliacă unilaterală) (tabelul II).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

AFECȚIUNILE INDIVIDUALE CARE FORMEAZĂ GRUPUL SPONDILARTRITELOR
(DUPĂ CALIN)

— Artropatia psoriazică
— Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy și artropatiile reactive: *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*
— Spondilitele enteropatice
— Uveita
— Spondilita anchilozantă, spondilita anchilozantă juvenilă, sindromul artropatic entezopatic seronegativ
— Artroosteita pustulotică
— Boala Behçet
— Boala Whipple
— Spondilitele nediferențiate

Criteriile de admitere în grupul spondilartritelor seronegative, elaborate de Moll (cu unele completări ulterioare, acceptate astăzi unanim), sînt prezentate în tabelul III.

Vom trece în revistă aceste criterii, insistînd numai asupra celor mai importante.

Factorii reumatoizi, evidențiați prin testele de aglutinare clasice și prin unele tehnici recente, sînt prezenți în serul majorității bolnavilor cu poliartrită reumatoidă. Ei lipsesc din serul unor bolnavi cu poliartrită reumatoidă, așa-zisa poliartrită reumatoidă seronegativă, dar și din serul bolnavilor cu spondilartrite seronegative. În cazul acestor bolnavi nu sînt prezenți nici nodulii subcutanați (nodulii reumatoizi) caracteristici poliartritei reumatoide. Deci, *absența factorilor reumatoizi și a nodulilor subcutanați* reprezintă una din principalele caracteristici ale spondilartritelor seronegative.

TABELUL III

CRITERIILE DE ADMITERE ÎN GRUPUL SPONDILATRITELOR SERONEGATIVE
(DUPĂ MOLL, CU UNELE COMPLETĂRI)

a) absența factorilor reumatoizi
b) absența nodulilor subcutanați
c) artritele periferice
d) atingerea radiologică posibilă a articulațiilor sacroiliace
e) atingerea radiologică posibilă a coloanei vertebrale
f) afectarea frecventă a tegumentelor și mucoaselor, intestinului și ochiului
g) suprapunerea manifestărilor clinice ale diverselor entități ale grupului
h) frecvența mare a entezopatiilor
i) agregarea familială

Excepțiile nu fac decît să întărească regula; se citează coexistența unei poliartrite reumatoide seropozitive cu o spondilită anchilozantă tipică (14); noi înșine am avut doi asemenea bolnavi.

Artropatiile inflamatorii periferice ale bolnavilor cu spondilartrite seronegative au unele particularități și anume: sînt afectate în general articulațiile mari, predominant la nivelul membrelor inferioare, atingerea fiind obișnuit asimetrică; atunci cînd sînt afectate articulațiile mici, sînt prinse mai multe articulații ale aceluiași deget (de la mîini sau picioare), realizînd aspec-

Scanned with OKEN Scanner

tul de degete „*în cîrnat*". Lichidul sinovial prezintă caracterele unui lichid inflamator, fără diferenţe semnificative faţă de cel din poliartrita reumatoidă (deci, o diferenţiere categorică între aceste entităţi, pe baza studiului lichidului sinovial, nu este posibilă).

Atingerea radiologică a articulaţiilor sacroiliace constituie o altă trăsătură caracteristică a spondilartritelor seronegative; în spondilita anchilozantă, artrita sacroiliacă este bilaterală şi prezentă la majoritatea bolnavilor; în celelalte spondilartrite, artrita sacroiliacă poate fi unilaterală sau chiar poate lipsi la unii bolnavi, fiind constatată numai la 20% dintre cazurile de reumatism psoriazic (şi anume la cele cu formă axială) şi la 30% dintre cele de sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, proporţia crescînd paralel cu durata bolii; la bolnavii cu boală Crohn sau colită ulceroasă, proporţia este ceva mai mică (15%).

Înainte de a susţine că o modificare radiologică la nivelul bazinului este consecinţa unei sacroileite şi deci ar reprezenta un argument în favoarea unei spondilartrite seronegative, este necesar un diagnostic corect, pozitiv şi diferenţial, al sacroileitei.

În spondilita anchilozantă şi în celelalte spondilartrite seronegative, afectarea articulaţiilor sacroiliace, evidenţiată prin examenul radiografic, se caracterizează prin aspectul „pestriţ" („bariolé") al acestor articulaţii, consecinţă a mai multor anomalii concomitente şi anume: fenomene de distrugere (aspect flu al contururilor articulare, rezorbţii subcondrale, eroziuni), o scleroză polimorfă a osului spongios şi semne de reparaţie, exprimată prin muguri osoşi şi punţi osoase) (11).

Avînd în vedere marea importanţă a sacroileitei, evidenţiată de examenul radiologic, pentru diagnosticul pozitiv al unei spondilartrite seronegative se impune o prezentare suficient de amplă a diagnosticului diferenţial al atingerilor articulaţiilor sacroiliace (tabelul IV).

TABELUL IV

PRINCIPALELE BOLI ÎN CARE SÎNT AFECTATE ARTICULAŢIILE SACROILIACE (ÎNAFARA SPONDILARTRITELOR SERONEGATIVE)

Inflamaţie reumatismală: poliartrita reumatoidă
Infecţii (sacroileită unilaterală): germeni piogeni, bacilul Koch
Boli degenerative: artroza sacroiliacă
Boli metabolice: gută, osteoporoză, osteomalacie, hiperparatiroidism
Boli de cauză necunoscută: ileita condensată, boala Paget
Tumori

Rar, bolnavii cu poliartrită reumatoidă clasică pot prezenta modificări radiologice ale articulaţiilor sacroiliace; acestea sînt mai puţin vizibile (din cauza osteoporozei difuze) sau prezintă un aspect de artrită, observîndu-se şi unele remanieri.

Sacroileitele microbiene sînt de regulă unilaterale; ele pot fi determinate de un germen banal (germeni piogeni, *Salmonella*, *Brucella*, *Shigella*) sau de bacilul Koch (sacroileita tuberculoasă); aceste artrite, mai ales cele acute, se însoţesc de stare septică şi de dureri mari. Contextul clinic, particularităţile radiologice (existenţa lizei osoase, cu apariţia unor sechestre) şi aportul tomodensitometriei computerizate axiale (care evidenţiază şi interesarea părţilor moi, de tipul unui abces) permit un diagnostic corect.

Scanned with OKEN Scanner

Artroza sacroiliacă este întîlnită atît la bolnavii în vîrstă, care prezintă concomitent o spondiloză sau osteocondroză, cît și la cei cu atitudini vicioase (scolioză, oblicitatea bazinului, inegalitatea membrelor inferioare) care suprasolicită aceste articulații. Examenul radiografic evidențiază o diminuare a interliniului articular, un grad moderat de osteoscleroză subcondrală și prezența osteofitelor la extremitatea inferioară a articulațiilor.

În hiperostoza anchilozantă vertebrală senilă (boala Forestier-Rotés-Querol) interliniul articular sacroiliac este mascat (la examenul radiografic standard), datorită calcificării părții anterioare a capsulei articulare și a ligamentelor sale de susținere; tomodensitometria computerizată axială permite identificarea acestor leziuni, care sînt situate în fața articulațiilor sacroiliace și nu la nivelul lor.

Bolile metabolice pot duce la afectarea articulațiilor sacroiliace; astfel, în gută este posibilă apariția sacroileitei, de obicei unilaterală. Diagnosticul este facilitat de contextul clinic (artrita gutoasă cunoscută, prezența tofilor gutoși) și de evidențierea hiperuricemiei. Articulațiile sacroiliace pot fi afectate, de asemenea, în hiperparatiroidismul primar, în cel secundar insuficienței renale, în osteoporoză și osteomalacie (14).

Un diagnostic mai dificil este cel cu ileita condensantă, afecțiune întîlnită mai ales la femeia tînără, după unele sarcini și nașteri, probabil în legătură cu solicitările deosebite ale acestei zone, în împrejurările amintite. Ileita condensantă, așa cum o arată numele, constă dintr-o densificare a osului iliac, în vecinătatea articulației sacroiliace, care însă nu este interesată, iar osteocondensarea nu este evidentă și de cealaltă parte a spațiului articular, sacrul fiind indemn.

Afectarea sacrului și ileonului în cadrul bolii Paget poate duce la modificări radiologice, de regulă unilaterale, simulînd o sacroileită.

Afectarea coloanei vertebrale, exprimată clinic și radiologic, este frecventă în spondilartritele seronegative. La examenul radiografic al coloanei vertebrale se constată prezența sindesmofitelor, care în primele stadii pot fi observate numai la nivelul joncțiunii dorsolombare. Aspectul lor este diferit, în diversele tipuri de spondilartrită seronegativă; astfel, în spondilita anchilozantă, ele sînt fine și simetrice, pe cînd în celelalte spondilartrite (spre exemplu în reumatismul psoriazic) ele pot fi asimetrice și grosolane.

În general, sindesmofitele sînt prezente la bolnavii care au concomitent modificări radiologice ale articulațiilor sacroiliace. Există și unele excepții; astfel, în forma axială a reumatismului psoriazic, la peste jumătate din bolnavi sînt prezente modificări radiologice ale coloanei vertebrale, neînsoțite de semnele unei sacroileite.

La unii bolnavi cu spondilartrite seronegative pot fi evidențiate unele modificări radiologice ale coloanei vertebrale, chiar înaintea apariției sindesmofitelor. Astfel, examenul radiografic de profil al coloanei vertebrale poate evidenția eroziunile pe unghiul anterior al vertebrelor (semnul Romanus), ca și aspectul rectiliniu al marginii anterioare a vertebrelor, consecință a apoziției perioastale anterioare (aspectul de vertebră „*pătrată*“, așa-zisul „squaring“ vertebral anterior).

Înainte de a afirma o spondilartrită seronegativă pe baza evidențierii sindesmofitelor, trebuie exclusă o altă boală vertebrală, care nu face parte din acest grup, în primul rînd spondiloza difuză banală și, mai ales, hiperos-

Scanned with OKEN Scanner

toza anchilozantă vertebrală senilă, descrisă de Forestier și Rotés-Quérol, în care articulațiile sacroiliace nu sînt niciodată afectate și care are și alte trăsături distinctive, clinice și radiologice.

A fost semnalată prezența sindesmofitelor și în hiperparatiroidismul primar, în condrocalcinoză, în hiperfosfatemiile cronice persistente (din cadrul rahitismului rezistent la vitamina D), ca și în fluoroza endemică sau industrială; în toate aceste cazuri nu există o afectare a articulațiilor sacroiliace, iar investigațiile biochimice confirmă diagnosticul.

Cifoza dorsală, întîlnită în spondilita anchilozantă și în celelalte spondilite seronegative, trebuie diferențiată de cifoza senilă, întîlnită la vîrstele mari, însoțită de osteoporoză intensă, situată în partea medie a coloanei vertebrale dorsale (spre deosebire de cea din spondilite, situată în partea înaltă a rahisului dorsal).

Boala Scheuermann, întîlnită la adolescent și adult, se caracterizează printr-o cifoză dorsală joasă, pensare discală anterioară și o neregularitate a platourilor vertebrale, cu apariția vertebrelor cuneiforme și a herniilor intraspongioase (nodulii Schmorl); articulațiile sacroiliace sînt normale.

Afectarea tegumentelor și mucoaselor, intestinului și ale ochiului este semnalată frecvent în cazul bolnavilor cu spondilartrite seronegative; mai rar sînt afectate aorta, valvele sigmoide aortice și plămînul.

Manifestările extravertebrale și extraarticulare nu sînt specifice unei anumite boli, unele dintre ele fiind comune mai multor spondilartrite seronegative, existînd deci unele suprapuneri.

Astfel, leziunile cutanate de psoriazis sînt uneori greu de diferențiat de cele din sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy.

Ulcerațiile bucale și genitale sînt întîlnite în sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, dar și în sindromul Behçet.

Afectarea colonică este comună colitei ulceroase, bolii Crohn și sindromului Behçet.

Irita este întîlnită în sindromul Behçet, în sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy și în spondilita anchilozantă.

Afectarea aortică și a valvelor sigmoide, cu insuficiență aortică, se întîlnește în primul rînd în stadiile tardive ale spondilitei anchilozante, dar și în sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy.

Frecvența mare a entezopatiilor constituie o altă trăsătură caracteristică a spondilartritelor seronegative. Prin enteză se înțelege, din punct de vedere anatomic, inserția pe os a tendoanelor, ligamentelor și capsulei articulare. Existența entezitei sau entezopatiei este de multă vreme cunoscută în spondilita anchilozantă, exemplul cel mai semnificativ fiind cel al talalgiilor (15, 18).

În spondilartritele seronegative, cele mai frecvente entezopatii sînt următoarele: entezita calcaneană (care reprezintă aproximativ jumătate din totalitatea entezopatiilor, fiind responsabilă de prezența talalgiilor), entezita tuberozității tibiale anterioare a genunchiului, entezopatia rotuliană, entezopatia trohanteriană, entezopatia olecraniană, entezopatia scapulohumerală (umăr și spina omoplatului).

Entezopatiile se manifestă prin semne funcționale, semne fizice și semne radiologice.

Semnele funcționale sînt reprezentate de durerea de la nivelul inserției tendinoase, care se accentuează la mișcări (este, deci, o durere de tip mecanic).

Scanned with OKEN Scanner

La examenul obiectiv se constată o durere la presiunea inserției tendinoase, o durere intensă în timpul mișcării ce se face contra unei rezistențe, o durere provocată la inserția tendinoasă prin solicitarea pasivă a sistemului osteotendinos (18). Se poate constata uneori o tumefacție la nivelul inserției, ca și o îngroșare a tendonului de vecinătate.

Examenul radiografic evidențiază atît imagini de periostită erozivă, cît și imagini de periostită proliferativă exostozantă.

Entezopatiile întîlnite în spondilartritele seronegative sînt în general rebele la tratament, fiind deosebit de supărătoare.

Entezopatiile sînt atît de frecvente în spondilartritele seronegative, încît ele constituie un semn de diagnostic, alături de manifestările vertebrale și de artritele periferice. Pe de altă parte, o entezopatie, întîlnită alături de o poliartrită ar putea reprezenta un argument în favoarea unei spondilartrite seronegative, chiar în lipsa unor manifestări vertebrale evidente.

Agregarea familială a fost considerată ca un element comun al spondilartritelor seronegative. Studiile genetice au arătat o acumulare a cazurilor de spondilită anchilozantă, de sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, de artrită psoriazică, de spondilită enteropatică în anumite familii. Agregarea familială se consideră a fi datorită în special factorilor ereditari, fără a putea fi exclusă acțiunea factorilor de mediu, în primul rînd a celor infecțioși, care exercitîndu-se asupra mai multor membri ar putea duce la îmbolnăviri mai numeroase în familiile respective.

Un alt aspect consemnat mai ales în lucrarea lui Wright (21) este cel privind existența mai multor cazuri de diverse spondilartrite seronegative în anumite familii; identificarea, în anumite familii, a cazurilor de spondilită anchilozantă, de sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy sau de artrită psoriazică (forma axială).

Rolul predispoziției genetice în apariția spondilartritelor seronegative a fost însă fundamentat prin demonstrarea faptului că acești bolnavi aparțin — predominant — anumitor grupe antigenice de histocompatibilitate. Dar această problemă reprezintă, de fapt, un alt aspect al reumatismelor inflamatoare seronegative, care depășește cadrul spondilartritelor seronegative și care constituie un adevărat concept, ce merită a fi prezentat pe larg, în cadrul subcapitolului intitulat „Artropatiile asociate cu HLA—B_{27}".

Artropatiile asociate cu HLA-B_{27}

Determinarea antigenelor de histocompatibilitate a fost utilizată cu prioritate, o anumită perioadă, în transplantul de organe și în cercetarea paternității (14). Ulterior s-a remarcat o anumită legătură între unele fenotipuri și unele boli.

O strînsă asociere a fost demonstrată în 1973 între spondilita anchilozantă și antigenul HLA—B_{27} de către Brewerton și Schlosstein (5). Ei au demonstrat că bolnavii cu spondilită anchilozantă aparțin într-o foarte mare proporție (90—95%) grupului de histocompatibilitate HLA-B_{27}. Ulterior, numeroase lucrări au arătat o strînsă asociere între acest antigen și diverse artrite seronegative. Astăzi se consideră că antigenul HLA-B_{27} definește, în cadrul populației generale, o populație cu risc crescut de a se îmbolnăvi de spondilită anchilozantă, sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, diverse artrite

Scanned with OKEN Scanner

posturetritice și postenteritice (artrite reactive), artrită și spondilită psoriazică, spondilită enteropatică și uveită anterioară acută, cu sau fără manifestări reumatice asociate (13). De asemenea, aceluiași grup îi aparține și artrita cronică juvenilă, ca și oligoartritele asociate cu HLA-B_{27} (oligoartrită asimetrică reversibilă persistentă).

În tabelul V este prezentată incidența antigenului HLA—B_{27} în diverse boli reumatice, după Calin (6). Ne vom permite ca, în cadrul comentariilor noastre, să ne referim și la alte lucrări, în care sînt prezentate opinii similare sau diferite de cele sugerate prin cifrele prezentate în acest tabel. Conform

TABELUL V

INCIDENȚA ANTIGENULUI HLA-B_{27} ÎN DIVERSELE BOLI REUMATICE (DUPĂ CALIN)

Grupul	HLA-B_{27} prezent (%)
Populația generală	5—14
Spondilita anchilozantă	90—100
Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy endemic	70—90
Psoriazis	5—10
Artropatie psoriazică fără sacroileită	18—22
Artropatie psoriazică cu sacroileită	50—60
Artrită reumatoidă juvenilă seropozitivă	5—10
Artrită juvenilă fără sacroileită	15—25
Artrită cronică juvenilă cu sacroileită	40—60
Boli inflamatorii intestinale	6
Boli inflamatorii intestinale cu artropatii periferice	6
Boli inflamatorii intestinale cu sacroileită	50—70
Yersinioze	10
Artrită reactivă cu *Yersinia*	80
Artropatie post-*Shigella* (sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy epidemic)	80
Uveită	40—50

tabelului, în populația generală incidența antigenului HLA-B_{27} variază, în funcție de zona geografică, între 5 și 10% [în Elveția este de 7,7% după Gerster (14)]. Impresionează marea frecvență cu care este evidențiat acest antigen la bolnavii cu spondilită anchilozantă (90—100%). Am vrea însă să subliniem că această incidență nu este constatată în toate zonele geografice; astfel, în zona centromeridională a Italiei, unde HLA-B_{27} este găsit la 5% din populație, el este evidențiat numai la 68% din bolnavii cu spondilită anchilozantă (12).

În forma endemică a sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy incidența antigenului HLA-B_{27} este de 70—90%, similară celei din forma sa epidemică (postdizenterică): 80%. Antigenul este întîlnit rar în psoriazis (incidență similară celei din populația generală), ceva mai mult în cazul bolnavilor cu artropatii periferice (18—22%) și mult mai des în cazul celor cu sacroileită (forma axială): 50—60%.

Aceeași diferență semnificativă se observă și în artrita cronică juvenilă și în artropatiile ce însoțesc bolile intestinale, incidența mare (60—70%) a antigenului HLA-B_{27} fiind întîlnită numai la subiecții cu sacroileită. Dintre

bolnavii infectați cu Yersinia, numai cei cu artropatie au o incidență mare a antigenului HLA-B_{27} (80%).

Strînsa asociere dintre HLA-B_{27} și anumite boli reumatice a modificat considerabil nosologia acestor afecțiuni, permițînd apropieri între boli aparent diferite.

Din punct de vedere practic, cercetarea antigenului HLA-B_{27} constituie un ajutor pentru diagnosticul formelor derutante, fruste sau atipice ale acestor afecțiuni (1).

În studii recente, s-a constatat faptul că există o influență notabilă a prezenței antigenului HLA-B_{27} asupra simptomatologiei, gravității și prognosticului unor artropatii asociate cu acest antigen.

Astfel, la bolnavii cu spondilită anchilozantă, unele manifestări articulare (iridociclită și afectarea aortei) apar în mod particular la bolnavii cu HLA-B_{27}. Tot la bolnavii cu spondilită, afectarea periferică este mai frecventă în cazul celor care aparțin grupului de histocompatibilitate HLA-DR_4, antigen întîlnit cu o mare frecvență la bolnavii cu poliartrită reumatoidă (13).

Incidența spondilitei anchilozante la subiecții HLA-B_{27} pozitivi este apreciată diferit; după unele studii ea ar fi de 15—20%, după altele de numai 1,3—1,9%.

Tot studiul antigenului HLA-B_{27} a dus la modificarea opticii privind raportul bărbați/femei în spondilita anchilozantă și privind prezența acestei boli la sexul feminin. Fără a intra în amănunte, trebuie să arătăm că raportul amintit este de numai 3/1 (și nu 10/1, cum se considera în trecut), iar spondilita anchilozantă nu este deloc rară la femei, dar ea este mai rar diagnosticată, atît datorită faptului că îmbracă deseori forme mai ușoare, dar și datorită ideilor noastre preconcepute privind raritatea bolii la sexul feminin.

Într-un studiu recent (13) s-a arătat și faptul că numărul de cazuri asimptomatice și nediagnosticate este mare (mai ales la femei), cifrele variind, după autori, între 10% și 70%.

În ceea ce privește sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, bolnavii cu HLA-B_{27} au o mai mare tendință la evoluție cronică, recidivantă, cu manifestări distructive articulare, cu afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace, cu trecerea către spondilită anchilozantă.

În artrita psoriazică, așa cum reiese și din tabelul V, antigenul HLA-B_{27} este prezent în special la bolnavii care prezintă o formă axială, cu sacroileită (deseori unilaterală) și cu sindesmofite atipice (asimetrice). În cazul unor bolnavi, însă, modificările radiografice ale formei axiale de artropatie psoriazică nu pot fi deosebite de cele din spondilita anchilozantă.

Bolnavii cu suferințe intestinale (colită ulceroasă, boală Crohn, sindrom Whipple) pot avea o afectare a coloanei vertebrale (la 5—15% din cazuri), ce poate evolua către o spondilită anchilozantă, aproape în exclusivitate la bolnavii cu HLA-B_{27}. Artropatiile periferice apărute la bolnavii cu aceleași suferințe intestinale nu sînt însă asociate cu HLA-B_{27}.

Uveita anterioară acută, întîlnită la bolnavii cu spondilită anchilozantă sau cu sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, apare aproape exclusiv la bolnavii cu HLA-B_{27}.

Din cele prezentate mai sus, reiese cu evidență faptul că prin crearea conceptului artropatiilor asociate cu HLA-B_{27}, au fost impulsionate cercetările privind reumatismele inflamatoare seronegative.

Scanned with OKEN Scanner

Conceptul artritelor reactive constituie cel de al treilea concept, care a contribuit la progresele înregistrate în mai buna cunoaștere a reumatismelor inflamatoare seronegative (alături de conceptul spondilartritelor seronegative și de cel al artropatiilor asociate cu HLA-B_{27}).

Termenul „*reactive arthritis*" a apărut prima dată în literatură în 1973, cînd Aho și colaboratorii au abordat problema incidenței antigenului HLA-B_{27} în aceste boli, iar în anul următor au publicat un nou studiu intitulat: „HLA-B_{27} in reactive arthritis. A study of Yersinia arthritis and Reiter's disease" (4).

Termenul de „*reactive arthritis*" este sinonim cu cel de „arthrites réactionnelles" al autorilor francezi sau, în anumite limite, cu cel de „reumatism infecțios", diferit, în ceea ce privește conținutul, de „artritele septice", artritele reactive fiind în fapt artrite aseptice (2).

Pentru a defini artritele reactive trebuie să arătăm că ele sînt artropatii inflamatoare, fără prezența germenilor în articulații, a căror cauză o constituie o infecție situată la distanță; ele au particularitatea de a surveni pe un anumit teren, predispus genetic (16).

Aceste artropatii sînt determinate de o infecție enterală sau urogenitală (tabelul VI), apărînd după o perioadă de latență de cîteva zile sau săptămîni; repetăm: agenții cauzali nu pot fi puși în evidență în articulațiile inflamate.

TABELUL VI

ETIOLOGIA ARTRITELOR REACTIVE
(DUPĂ GENTH)

Sediul infecției	Agentul etiologic	Frecvența artritelor reactive (%)	Frecvența HLA-B_{27} (%)
Tractul gastro-intestinal	*Yersinia enterocolitica*	24—31	60—91
	Yersinia pseudotuberculosis	10	57
	Salmonella typhimurium	2,4—8,3	60—65
	Salmonella enteridis	2—9,5	?
	Campylobacter fetus	2,3	66—71
	Shigella flexneris	0,24—1,5	78—80
Tractul urogenital	*Chlamydia trachomatis*	1,5	40—68
	Neisseria gonorrheae	1,3	90
	Ureaplasma urealytica	?	?

Infecțiile intestinale, urmate de artrite reactive, sînt cele determinate de următorii germeni: *Yersinia enterocolitica* (serotip 0—3 și 0—9), *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteridis*, *Campylobacter fetus*, *Shigella flexneris*.

Infecțiile tractului urogenital, urmate de artrite reactive sînt cele determinate de *Chlamydia trachomatis*, de *Neisseria gonorrheae* și de *Ureaplasma urealytica*.

Predispoziția genetică este evidentă, majoritatea artritelor reactive, indiferent de microbul cauzal, fiind legate de antigenul HLA-B_{27} cu o frecvență ce variază între 40 și 90%.

Scanned with OKEN Scanner

Această predispoziție este confirmată de terenul familial; în familiile bolnavilor cu artrite reactive se remarcă prezența unor cazuri de spondilită anchilozantă, de iridociclită acută sau de altă afecțiune legată de gruparea antigenică HLA-B_{27}.

Din punct de vedere clinic, remarcăm faptul că artritele reactive apar mai ales la tînăr. Ele sînt mai frecvente la sexul masculin atunci cînd poarta de intrare este genitală, dar afectează în mod egal ambele sexe, atunci cînd sînt de origine digestivă.

Artritele reactive se prezintă deseori sub forma unei oligoartropatii inflamatorii acute sau subacute, asimetrice, predominant la nivelul membrelor inferioare; cel mai des sînt afectate genunchiul (la 80—90% din cazuri) și piciorul, mai ales regiunea sa posterioară. Rareori poate fi o poliartrită, ce afectează și mîinile.

Atingerile juxtaarticulare sînt frecvente, am putea spune chiar caracteristice; astfel, mulți bolnavi prezintă talalgii (dureri ale călcîiului) de tip inflamator, determinate de entezopatia de la nivelul tendonului lui Ahile sau al aponevrozei plantare (16).

Bolnavii cu o atingere sacroiliacă acuză și lombalgii joase.

În afara febrei, deseori prezentă, se remarcă existența manifestărilor extraarticulare: o afectare genitală, de tipul unei uretrite amicrobiene sau de tipul unei cervicite (la femeie), o afectare oculară (conjunctivită) sau intestinală (diaree), leziuni cutanate (hiperkeratoză palmoplantară, eritem nodos), anomalii cardiace (tulburări de conducere, insuficiență aortică).

Examenele de laborator evidențiază un sindrom biologic de inflamație, fără anomalii reumatologice specifice. Examenul radiologic, la început, nu evidențiază modificări patologice.

Evoluția artritelor reactive este regresivă, în majoritatea cazurilor, în 4—6 săptămîni. Sînt posibile însă recidive, în urma unui nou contact cu agentul declanșator. În cazul recidivelor frecvente și al cronicizării, artritele reactive pot realiza tabloul clinic al unui sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, ce poate evolua către o spondilită anchilozantă.

Avînd în vedere similitudinea artritelor reactive cu sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy și posibilitatea evoluției lor către o spondilită anchilozantă, pare justificată — de către majoritatea cercetătorilor — încadrarea lor în grupul spondilartritelor seronegative.

De altfel, legăturile dintre aceste entități nosologice sînt amplificate prin rezultatele cercetărilor lui Ebringer (10), care a enunțat, pentru prima oară, asociația posibilă între antigenul HLA-B_{27}, germenul *Klebisella pneumoniae* și spondilita anchilozantă.

S-a presupus că în apariția spondilitei anchilozante, în afara predispoziției genetice, pot interveni și unii factori de mediu, mai ales unii agenți infecțioși, iar evoluția unor artrite reactive și a sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy către o adevărată spondilită anchilozantă (cum am arătat mai sus) nu face decît să susțină o asemenea ipoteză. După Ebringer, există o similitudine între antigenul HLA-B_{27} și unii antigeni prezenți pe suprafața agenților bacterieni, de tipul *Klebsiellei* (au fost incriminați și alți germeni: *Yersinia*, *Shigella*); datorită similitudinii antigenice dintre germene și antigenul HLA-B_{27}, fie prin analogie antigenică naturală (teoria toleranței încrucișate), fie dobîndită (fixarea antigenului la peretele celular printr-un factor solubil),

Scanned with OKEN Scanner

nu se mai poate face eliminarea agentului agresor. Ca urmare, se dezvoltă producția de anticorpi, ce au o activitate imunitară, așa cum se întîmplă și în artropatiile, care apar în cursul derivațiilor jejunale interne („by-pass"); acești autoanticorpi pot declanșa o boală cronică de tipul spondilitei anchilozante (9).

Deci, chiar spondilita anchilozantă poate fi considerată, în ultimă instanță, ca artrită reactivă.

În încheiere, aș vrea să subliniez că, spre deosebire de ceea ce se întîmplă pînă acum 5—10 ani, cînd atenția era îndreptată către poliartrita reumatoidă și către lupusul eritematos diseminat, în ultima perioadă a crescut importanța clinică a spondiloartropatiilor, pe de o parte din cauza asocierii lor cu antigenul HLA-B_{27}, pe de altă parte datorită constatării că un mare număr de bolnavi suferă de aceste boli (8). În studierea lor, cercetătorii au găsit un teren fertil, poate și datorită faptului că, din punctul de vedere al patogeniei, se constată o relație strînsă între factorii genetici și factorii de mediu.

La elucidarea numeroaselor necunoscute ale reumatismelor inflamatoare seronegative și-au adus — și vor aduce în continuare — o contribuție importantă numeroși cercetători: reumatologi, geneticieni, imunologi, microbiologi, epidemiologi, morfopatologi etc.

Avem convingerea că, grație acestor eforturi, vor fi clarificate noi aspecte privind etiopatogenia, ceea ce va duce, în mod sigur, la obținerea a noi progrese în diagnosticul și tratamentul reumatismelor inflamatoare seronegative.

Bibliografie

1. AMOR B. — Rappel du système HLA. Le problème des rhumatismes à HLA-B_{27}, Rhumatologie, 1983, 35, 137.
2. AMOR B., LAOUSSADI S. — Arthrites réactionnelles, un revouveau des arthrites infectieuses ou les frontières de la spondylarthrite ankylosante, Presse Méd., 1984, 13, 1719.
3. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. — HLA-antigen 27 and reactive arthritis, Lancet, 1973, 2, 157.
4. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. — HLA-B_{27}, in reactive arthritis, A study of *Yersinia* arthritis and Reiter's disease, Arthritis Rheum. 1974, 17, 521.
5. BREWERTON D.A., HART F.D., NICHOLLS A. et al. — Ankylosing spondylitis and HLA-B_{27}, Lancet, 1973, 1, 904.
6. CALIN A. — Ankylosing spondylitis. In: Textbook of rheumatology (Editors: Kelley, Harris, Ruddy, Sledge), W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1981, p. 1 017.
7. CALIN A. (ed.) — Spondyloarthropathies, Grune and Stratton, Orlando, Florida, 1984.
8. CALIN A. — Seronegative spondyloarthritides, Med. Clin. North Amer., 1986, 70, 323
9. DUQUESNOY B. — Les anomalies immunologiques de la spondylarthrite ankylosante, Presse Méd., 1986, 15, 23.
10. EBRINGER R.W. — HLA-B_{27} and the link with rheumatic diseases recent development, Clin. Sci., 1980, 59, 405.
11. FELLMANN N., — Diagnostic différentiel de la spondylarthrite ankylosante, Méd. Hyg., 1985, 43, 1 000.
12. FERRI S., CONIGHI C., BUZZANCA G., ALBERTAZZI R., MATTIUZ P.L. — Contribution à l'étude de la fréquence de l'antigène HLA-B_{27} dans la spondylite ankylosante en Italie, Rev. Rhumatisme, 1982, 49, 356.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul actual al etiopatogeniei, diagnosticului și tratamentului sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy și al artritei psoriazice

ȘT. ȘUȚEANU

Prin lucrările lui Moll și Wright (28,39), în 1974 a fost creat conceptul spondilartritelor seronegative, un grup de afecțiuni, care au în comun negativitatea testelor de depistare a factorilor reumatoizi, alături de atingerea frecventă, clinică și radiologică, a articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale, concomitent cu prinderea articulațiilor periferice, sub forma unei oligoartrite asimetrice a membrelor inferioare și cu afectarea frecventă a tegumentelor, intestinelor și ochiului; agregarea familială și prezența frecventă a entezopatiilor constituie, de asemenea, trăsături comune ale acestor boli (16).

Din grupul spondilartritelor seronegative fac parte, după Calin (10), următoarele afecțiuni: spondilita anchilozantă, spondilita anchilozantă juvenilă, sindromul artropativ entezopatic seronegativ, artropatia psoriazică, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, artritele reactive, spondilitele enteropatice (boala Crohn, colita ulceroasă), uveita, artroosteita pustulotică, boala Behçet, boala Whipple, spondilitele nediferențiate.

Conceptul spondilartritelor seronegative a căpătat un nou conținut pe măsura progreselor realizate în cunoașterea particularităților lor genetice, caracterizate, în esență, prin prezența — la majoritatea bolnavilor — a antigenului de histocompatibilitate HLA-B_{27}; un pas înainte a fost realizat prin crearea conceptului artritelor reactive (1, 2, 20).

Din cele de mai sus se vede că din grupul spondilartritelor seronegative fac parte atît spondilita anchilozantă, în care elementele caracteristice, clinice și paraclinice, apar într-o oarecare măsură de la început, sugerînd diagnosticul, cît și alte spondilartrite, în care afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace poate ocupa, o bună parte din timp, un loc mai puțin important, devenind pregnantă numai în stadiile evoluate ale acestor boli.

Există reumatologi, care, pe baza considerentelor de mai sus, împart spondilartritele seronegative în două grupe și anume:

1) spondilita anchilozantă propriu-zisă, numită și spondilita primitivă;

2) spondilitele secundare din: sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, artritele reactive, artrita psoriazică, enteropatiile cronice, pentru a a nu aminti decît pe cele mai importante; două dintre aceste spondilite secundare le vom prezenta în continuare (9).

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy (RFL) se caracterizează prin triada simptomatică: conjunctivită, uretrită, poliartrită, urmînd deseori unei dizenterii. Acest sindrom a fost descris simultan de Fiessinger și Leroy în Franța și de Reiter în Germania (7). În ultimul deceniu, boala este considerată o artrită reactivă, care are o netă tendință de a evolua către spondilită anchilozantă.

Din punct de vedere clinic, sindromul RFL poate prezenta tablouri variate, dar se consideră că este caracteristică coexistența unei artropatii inflamatoare asimetrice seonegative cu unul sau mai multe din următoarele simptome: uretrită sau cervicită, dizenterie, afecțiuni inflamatorii ale ochilor, afectare cutaneo-mucoasă: balanită, ulcerații bucale, keratodermie (9).

Sînt descrise, din punct de vedere al condițiilor de apariție, două forme de sindrom RFL: endemică, ce urmează deseori unei uretrite, și epidermică, ce urmează unei dizenterii.

Într-un studiu recent al reumatologilor americani, făcîndu-se evaluarea criteriilor de diagnostic, se consideră că asocierea unei artrite, ce durează mai mult de o lună, cu o uretrită și/sau cervicită asigură o specificitate de 98% și o sensibilitate de 84% (36). În apariția bolii intervin atît factori genetici, cît și factori de mediu (agenți infecțioși).

Etiopatogenie

Rolul predispoziției genetice este bine cunoscut și demonstrat, peste 75% din bolnavii cu sindrom RFL aparținînd grupului de histocompatibilitate HLA-B_{27}, așa cum au arătat Brewerton și colaboratorii încă din 1973 (8). Cercetări ulterioare au evidențiat această incidență mare a antigenului HLA-B_{27} în ambele forme de sindrom RFL: endemică și epidemică.

Ca și în spondilita anchilozantă, se presupune că subiecții cu sindrom RFL HLA-B_{27} negativi sînt posesorii unor antigene de histocompatibilitate asemănătoare (HLA-B_7, HLA-B_{22} și HLA-B_{42}), față de care antigenul HLA-B_{27} prezintă o reactivitate încrucișată.

Antigenul HLA-B_{27} (sau un altul, din aceeași familie) favorizează apariția bolii la subiecții ce-l posedă, în urma acțiunii unor factori de mediu, în special a agenților infecțioși. Agresiunea acestora este favorizată de unele asemănări între structura lor antigenică și antigenul HLA-B_{27}, astfel încît anticorpii formați împotriva lor sînt în același timp îndreptați împotriva propriilor structuri (antigenul HLA-B_{27} nu mai este recunoscut drept *self*); aceasta se traduce și prin persistența agresiunii infecțioase, care, în cazul subiecților cu HLA-B_{27}, poate genera manifestările caracteristice bolii reumatice (3).

Aceasta este concepția patogenică a genei unice, diferită de cea privitoare la existența unei a doua gene. Conform acestei din urmă teorii, descoperirea genotipului B_{27} nu ar fi decît mărturia unei gene asociate, în dezechilibru de legătură, încă neidentificată. Această teorie este apropiată de aceea, mai generală, a I.R.-genei *(immune response gene)* sau gena răspunsului imunitar, răspunzătoare de existența perturbărilor imunologice. În concluzie,

Scanned with OKEN Scanner

antigenul HLA-B_{27} poate acționa fie ca un receptor pentru un agent infecțios, fie ca un marker pentru o genă a răspunsului imun, care determină o susceptibilitate față de unele agresiuni din mediu, fie poate induce o toleranță față de antigeni străini, cu care reacționează încrucișat (10).

Rolul factorilor de mediu este cel puțin la fel de important ca cel al predispoziției genetice; existența acestor factori explică de ce sindromul RFL apare numai la o parte (relativ mică) dintre subiecții HLA-B_{27} pozitivi și de ce el poate apărea și în lipsa acestui antigen de histocompatibilitate. În cadrul factorilor de mediu, rolul principal îl au agenții infecțioși, atît în forma endemică (post-uretritică) a bolii, cît și în forma epidemică (postdizenterică).

Într-adevăr, sindromul RFL apare fie după o uretrită nespecifică, la aproximativ 1% din subiecții ce prezintă o asemenea suferință, fie după o dizenterie, la aproximativ 2% din bolnavii cu afecțiuni inflamatorii intestinale și anume, cu precădere, la cei ce sînt posesorii antigenului HLA-B_{27}.

Dintre germenii incriminați amintim: *Chlamydia trachomatis*, și *Mycoplasma* (din infecțiile uretrale) și *Shigella*, *Yersinia* și *Salmonella* (din infecțiile intestinale) (4, 5, 32).

În favoarea rolului acestor germeni constituie argumente atît evidențierea lor în secreția uretrală sau în scaun, cît și prezența anticorpilor specifici în titruri semnificative. Astfel, unele cercetări recente au pus în evidență, la bolnavii cu sindrom RFL, o creștere semnificativă a titrului anticorpilor anti-*Chlamydia* și un indice crescut de transformare limfoblastică în cursul infecției cu *Chlamydia* (19, 27).

De asemenea, a fost demonstrată o reactivitate încrucișată parțială între antigenul HLA-B_{27} și *Chlamydia*, similară celei descrise în cazul spondilitei anchilozante, între același antigen și un alt germen, *Klebsiella pneumoniae*. Așa cum arătam mai sus, această comunitate antigenică ar putea fi responsabilă atît de o diminuare a reacției de apărare a organismului împotriva germenilor incriminați, cît și de eventualele acțiuni ale anticorpilor contra diferitelor ținte (ei comportîndu-se ca adevărați autoanticorpi).

Prevalența sindromului RFL nu este cunoscută. Se știe că boala apare la 1% din subiecții cu uretrită nespecifică și la 1—2% din cei cu dizenterie determinată de *Shigella*, în special la subiecții HLA-B_{27} pozitivi.

În mod sigur, boala nu este rară; se apreciază că sindromul RFL este cea mai comună dintre oligoartropatiile bărbatului tînăr.

Distribuția bolii în funcție de sex este greu de apreciat, întrucît boala însăși este dificil de diagnosticat la femeie, în cazul căreia uretrita este adesea inaparentă. În ultima vreme sînt recunoscute forme fruste ale sindromului la femeie; astfel, o femeie care prezintă o uveită și o artropatie inflamatorie a genunchiului, în asociere cu antigenul HLA-B_{27}, poate avea un sindrom RFL. Se știe, de asemenea, că în forma postdizenterică boala are o distribuție egală pe sexe.

În legătură cu vîrsta, este cunoscută incidența maximă a bolii în a treia decadă, dar pot fi afectați și subiecții de peste 40 de ani; la copil, sindromul RFL este greu de recunoscut; totuși, boala poate fi identificată și la această vîrstă, în forma sa epidemică, postdizenterică, în condițiile recunoașterii sindromului la alți membri ai aceleiași familii (10).

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie

Așa cum arătam încă de la început, din punct de vedere clinic boala se caracterizează uneori printr-o triadă, alteori printr-o tetradă simptomatică; este însă la fel de adevărat că uneori pot fi prezente numai două din cele trei manifestări clasice, vorbindu-se în acest caz de sindrom RFL incomplet. Vom prezenta manifestările articulare, genitourinare, oculare și cutaneomucoase (34).

Manifestările articulare realizează aspectul unei oligoartrite acute sau subacute, mai rar al unei poliartrite sau, la cealaltă extremă, al unei monoartrite. Uneori sînt prezente numai artralgiile. Afectarea articulară este aditivă și asimetrică.

De obicei, este vorba de o oligoartrită asimetrică, cu inflamație medie, ce afectează cu predominanță articulațiile membrelor inferioare (mai frecvent decît pe cele ale membrelor superioare), mai ales pe cele mari (genunchii și gleznele sînt prinse la 60% din bolnavi), ceva mai puțin pe cele mici, de la degetele mîinii sau piciorului, realizînd aspectul de deget *„în cîrnat"*.

Un aspect caracteristic, comun însă cu celelalte spondilartrite seronegative, este cel al manifestărilor legate de existența entezopatiilor (18, 30); cel mai des este vorba de o tendinită ahileană sau de o fasciită plantară, care clinic se traduc prin talalgii, uneori deosebit de supărătoare; alteori pot fi prezente dureri la nivelul mușchilor intercostali, de fapt la nivelul inserțiilor acestora, dureri ce pot fi puse pe seama unui proces inflamator pleural, starea febrilă concomitentă sugerînd, în aparență, același lucru (9, 26).

La unii bolnavi pot fi prezente, încă din această fază, durerile lombosacrate, ce traduc afectarea articulațiilor sacroiliace, cu o frecvență mai mare în cazul subiecților HLA-B_{27} pozitivi.

Manifestările genitourinare sînt frecvente, iar integrarea lor printre criteriile de bază în diagnosticul pozitiv al sindromului RFL le face și mai importante. Deseori este vorba de o uretrită sau de o cervicită (în cazul persoanelor de sex feminin), coexistența celor două manifestări fiind de asemenea posibilă.

Uretrita se manifestă clinic prin disurie (senzație de usturime în timpul micțiunilor) și prin prezența unei secreții uretrale mucoase sau mucopurulente, redusă cantitativ. Uretrita poate constitui prima manifestare a bolii sau poate fi precedată de o dizenterie. În secreția uretrală poate fi pus în evidență, la unii bolnavi, gonococul, care dispare prin tratamentul antibiotic adecvat, procesul inflamator persistînd însă; aceasta sugerează existența unui alt agent patogen, în afara gonococului, și care nu răspunde la tratamentul aplicat, avînd însă o mare responsabilitate în apariția manifestărilor clinice ulterioare (26).

În cazul unor bolnavi, uretritei i se asociază o cistită (ce poate fi hemoragică), o prostatită sau chiar a orhiepididimită. Prostata inflamată ar putea constitui un rezervor de germeni și ar putea fi responsabilă de apariția ulterioară a recidivelor.

Uretrita poate fi discretă, astfel încît pacientul nu o semnalează; alteori, omisiunea poate avea și alte explicații (cînd apare în urma unui raport sexual extraconjugal). În orice caz, medicul, care suspectează existența unui sindrom RFL, trebuie să insiste asupra acestui element clinic important, pu-

Scanned with OKEN Scanner

nînd întrebări care să-i permită bolnavului să-şi reamintească existenţa unei uretrite în trecutul nu întotdeauna foarte apropiat.

Manifestările oculare reprezintă ultimul element al triadei clasice a sindromului RFL. În mod obişnuit (la peste 50% din bolnavi) este vorba de o conjunctivită, exprimată prin hiperemie oculară şi prin secreţii purulente. Conjunctivita uşoară din trecut poate să nu fie semnalată de bolnavi, de unde necesitatea de a pune întrebări ţintite asupra acestui simptom. În puţine cazuri, manifestările oculare pot fi mai grave, prin afectarea irisului (irita) sau a corneei (keratita), ce pot lăsa urme; foarte rar a fost semnalată nevrita optică.

În legătură cu uveita, întîlnită atît în sindromul RFL, cît şi în spondilita anchilozantă, trebuie semnalat faptul că o treime din bolnavii care se prezintă la oftalmolog pentru o asemenea suferinţă sînt posesorii unei boli reumatice (manifestarea oculară făcînd parte integrantă din boala reumatică respectivă) (9).

Manifestările cutaneomucoase, deşi nu fac parte din triada clasică, sînt totuşi întîlnite relativ frecvent şi contribuie la orientarea medicului către diagnosticul de sindrom RFL.

Keratodermia plantară sau palmară a fost privită iniţial ca o consecinţă a uretritei gonococice, ceea ce a dus şi la denumirea de keratodermie blenoragică; astăzi ştim că ea reprezintă unul din semnele clinice ale sindromului RFL; s-au descris unele cazuri de keratodermie difuză (pe tot corpul), de tip psoriaziform.

Balanita circinată şi eroziunile perimeatice pot fi semnalte de bolnav sau, mai des, pot fi constatate numai prin inspectarea sistematică a glandului la bolnavii suspectaţi a avea un sindrom RFL.

Eroziunile mucoasei bucale (de tip aftos) şi aspectul geografic al limbii au un caracter discret inflamator şi pot fi nedureroase, nefiind sesizate de bolnav, ci numai de către medicul care inspectează cu atenţie cavitatea bucală.

În sfîrşit, afectarea unghiilor, care sînt îngroşate, poate însoţi keratodermia sau poate fi de sine stătătoare.

De remarcat faptul că toate aceste manifestări cutaneomucoase, prezente în sindromul RFL, nu sînt întîlnite la bolnavii cu spondilită anchilozantă (9).

Simptomele generale, întîlnite frecvent la bolnavii cu sindrom RFL, sînt: febra, astenia, fatigabilitatea, inapetenţa, pierderea în greutate. Bolnavii cu sindrom RFL pot prezenta şi afectarea altor sisteme şi organe, generînd complicaţii, uneori severe.

Manifestările cardiace cele mai frecvente sînt blocurile atrioventriculare de diverse grade (inclusiv blocul complet) şi insuficienţa aortică, consecinţă a interesării primei porţiuni a aortei; aortita proximală poate fi diagnosticată cu ajutorul ecocardiografiei bidimensionale (24, 31). Insuficienţa aortică este similară celei întîlnite la bolnavii cu spondilită anchilozantă.

Manifestările pulmonare, întîlnite rar, constau în prezenţa revărsatelor pleurale şi a infiltratelor pulmonare.

Interesarea sistemului nervos central se traduce prin: neuropatii periferice, hemipareză, leziuni de nervi cranieni etc. (9).

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţii de laborator

Examenul hematologic evidenţiază leucocitoză şi o anemie moderată, hipocromă sau normocromă.

Testele de inflamaţie sînt deseori pozitive, VSH putînd depăşi, la unii bolnavi, 100 mm/oră, dar — în mod inexplicabil — pot fi şi negative (VSH normală).

Investigaţiile imunologice nu evidenţiază perturbări imune importante, deşi a fost semnalată prezenţa complexelor imune, în titru semnificativ, la două treimi din bolnavii cu sindrom (RFL (9).

Anticorpii anti-*Yersinia* şi anti-*Chlamydia* sînt prezenţi de titruri semnificative la o bună parte dintre bolnavii cu sindrom RFL; determinarea lor este importantă, atît din punct de vedere al diagnosticului, cît şi din punct de vedere al aprecierii evolutivităţii; trebuie să se ţină seama de titrurile semnificative şi să se supravegheze evoluţia, iar titrurile-limită trebuie verificate sistematic (22, 26).

Examenul lichidului sinovial are, de asemenea, o oarecare importanţă pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial. Lichidul sinovial, extras prin puncţie articulară, este de obicei tulbure, galben-verzui, cu foarte multe leucocite (pînă la 50 000/mm^3); testele de depistare a factorilor reumatoizi sînt negative, iar titrul complementului este normal sau crescut), spre deosebire de lichidul sinovial din poliartrita reumatoidă, în care este mult scăzut.

Examenul histologic al sinovialei, recoltată prin puncţie-biopsie articulară, evidenţiază un proces de vascularită, cu depozite de imunoglobuline IgM şi o inflamaţie intensă, responsabilă de producţia importantă de exsudat.

Determinarea antigenului HLA-B_{27} constituie un test important, atît pentru diagnosticul sindromului RFL, cît şi pentru prognosticul său. Antigenul HLA-B_{27} este prezent la 75% din bolnavii cu sindrom RFL. Se semnalează, de asemenea, că bolnavii cu HLA-B_{27} au o tendinţă net mai crescută la o evoluţie cronică, recidivantă, cu manifestări distructive, articulare, cu participarea scheletului axial şi trecere într-o spondilită anchilozantă; iridociclita apare practic numai la bolnavii cu HLA-B_{27} (15, 21).

Examenul radiologic evidenţiază, la nivelul articulaţiilor afectate, un proces de osteoporoză, la care se adaugă, cu timpul, o diminuare a spaţiului articular şi apariţia unor eroziuni. Ca şi în alte spondilartrite seronegative, bolnavii cu sindrom RFL pot prezenta atît o periostită osifiantă la nivelul falangelor, metatarsienelor, pelvisului etc., cît şi calcificări ale inserţiilor tendinoase sau ligamentare, mai ales la nivelul calcaneului. Afectarea articulaţiilor sacroiliace se traduce prin eroziunile versantelor osoase, cu pseudolărgirea spaţiului articular, urmată de scleroză subcondrală şi de apariţia punţilor osoase, cu evoluţie către anchiloză. Afectarea coloanei vertebrale, cu apariţia sindesmofitelor, poate fi asimetrică, asemănătoare celei din artrita dsoriazică.

Tomografia axială computerizată a articulaţiilor sacroiliace reprezintă un mijloc de diagnostic precoce al sacroileitei, evidenţiind modificări semnificative, chiar în cazul bolnavilor la care radiografia standard de bazin este normală (12).

Scanned with OKEN Scanner

Scintigrafia scheletului, realizată cu technețiu 99, permite efectuarea unui bilanț topografic precis al leziunilor osteoarticulare; *scintigrafia sacroiliacă* cantitativă permite cuantificarea activității la nivelul articulațiilor sacroiliace, ceea ce reprezintă un aport prețios, atît în stadiul inițial al bolii, cît și în urmărirea evoluției ulterioare (12).

Evoluție și prognostic

După 2—3 săptămîni de la diaree sau uretrită, care deschid scena, apare poliartrita, care durează în medie 3—4 luni. Evoluția ulterioară este diferită.

Aproximativ jumătate din bolnavi prezintă o tendință la ameliorare și vindecare, în maximum 6 luni (uneori într-un interval de timp mai scurt, de aproximativ o lună).

O proporție de 20% prezintă reșute frecvente, timp de cîțiva ani.

În sfîrșit, 30% din bolnavii cu sindrom RFL (deci aproape o treime) prezintă o evoluție către spondilită anchilozantă în anii următori, cu afectarea clinică și radiologică a coloanei vertebrale; din punct de vedere radiologic, apar modificări caracteristice de tip spondilitic ale articulațiilor sacroiliace și ale coloanei vertebrale. Această evoluție către spondilită anchilozantă se produce cu frecvență maximă în cazul bolnavilor HLA-B_{27} pozitivi.

În literatură s-au descris cîteva cazuri de sindrom RFL care au evoluat către o poliartrită reumatoidă (26).

Deși în trecut se considera că sindromul RFL este un proces cu tendință la autolimitare, astăzi se știe că el constituie o boală mai mult sau mai puțin persistentă la majoritatea bolnavilor; astfel, într-o lucrare recentă se apreciază că 80% din bolnavii cu sindrom RFL, reexaminați după o perioadă de 5 ani, prezentau semne evidente de boală reumatică activă (10).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza triadei simptomatice caracteristice (uretrită, conjunctivită, poliartrită), precedată eventual de o dizenterie sau însoțită de manifestări cutaneomucoase (în acest caz, triada se transformă în tetradă). În cazul unor bolnavi, nu este prezentă triada, vorbindu-se în această situație de un sindrom RFL incomplet.

Așa cum arătam mai sus, conform criteriilor elaborate de ARA, pentru diagnosticul sindromului RFL este suficientă identificarea unei irite și/sau cervicite, asociată unui episod de artrită periferică, cu durată minimă de o lună (30). La conturarea diagnosticului pozitiv contribuie investigațiile de laborator, pe care nu le mai repetăm.

Diagnosticul diferențial al sindromului RFL este mai simplu în cazul bolnavilor care prezintă triada caracteristică, decît în cazul celor cu sindrom RFL incomplet.

Un prim diagnostic diferențial se face cu *spondilartritele enteropatice* (colita ulceroasă și boala Crohn) și cu unele artrite reactive, datorită prezenței comune a manifestărilor intestinale (13, 17, 22).

Simptomatologia urogenitală din sindromul RFL impune diagnosticul diferențial cu *artrita gonococică*, ce este întîlnită mai frecvent la femeie, în cazul căreia pot fi puși în evidență gonococii în secreția uretrală sau chiar în

Scanned with OKEN Scanner

lichidul sinovial, care răspunde foarte bine la penicilină, are o evoluție acută și la care incidența antigenului HLA-B_{27} este similară celei din populația generală (5—8%); în artrita gonococică lipsesc entezopatiile și manifestările cutaneomucoase, care fac parte din tabloul clinic al sindromului RFL.

Existența eroziunilor bucale pune problema diagnosticului diferențial cu *sindromul Behçet*, caracterizat printr-o aftoză bipolară (orogenitală) și prin alte semne clinice caracteristice (9).

Un diagnostic dificil este cel cu *spondilita anchilozantă;* unii bolnavi, diagnosticați ca având o spondilită anchilozantă, au avut cu mai multă vreme înainte simptomele și semnele clinice ale sindromului RFL, dar episoadele de uretrită, spre exemplu, au fost uitate, atît de către bolnav, cît și de către medic. Situația inversă este de asemenea posibilă: un bolnav cu spondilită anchilozantă poate avea manifestări de artrită periferică și poate prezenta, întîmplător, o uretrită.

Diagnosticul diferențial cu *artrita psoriazică* este de asemenea dificil, întrucît cele două spondilartrite seronegative au unele elemente comune: artrita periferică, coexistența afectării articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale la 25% din bolnavi, asocierea frecventă cu afectarea oculară, a tegumentelor și a unghiilor, incidența relativ mare a antigenului HLA-B_{27}. Spre deosebire de sindromul RFL, artrita psoriazică afectează cu predominanță sexul feminin, la orice vîrstă, cu debut insidios, cu leziuni cutanate difuze, cu afectarea predominantă a articulațiilor membrelor superioare, cu afectarea — sugestivă pentru diagnostic — a articulațiilor interfalangiene distale (25).

În forma acută a sindromului RFL se pune problema diagnosticului diferențial cu *reumatismul articular acut*, care este precedat de o angină streptococică, în care artrita este migratoare, iar titrul ASLO este mult crescut (9).

De asemenea, trebuie pusă în discuție și artrita din *boala de Lyme*, caracterizată printr-un eritem cronic migrator, atingeri particulare de tip poliartritic (uneori asemănătoare cu cele din poliartrita reumatoidă) și tulburări neurologice, în primul rînd o paralizie facială; boala este dată de o spirochetă *(Borrelia burgdorferi)*, agentul vector fiind o insectă (o căpușă). Boala a fost descrisă prima oară în regiunea Lyme (Connecticut, SUA) (14).

Tratamentul

Episodul acut de sindrom RFL beneficiază de tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene și cu antibiotice; acestea din urmă au o utilitate controversată; se pare, totuși, că influențează în sens favorabil evoluția manifestărilor extraarticulare.

În cele ce urmează ne vom referi la tratamentul manifestărilor musculoscheletale, oculare, genitourinare, cutaneomucoase și cardiace.

Tratamentul manifestărilor musculoscheletale constă, în primul rînd, în administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Dispunem astăzi de un mare număr de antiinflamatoare nesteroidiene, majoritatea exercitîndu-și efectul prin influența asupra sintezei prostaglandinelor (34).

Indometacinul este unul dintre cel mai des utilizate antiinflamatoare nesteroidiene în tratamentul sindromului RFL. Doza zilnică necesară (100—200 mg) este împărțită în patru prize, administrate la intervale de

Scanned with OKEN Scanner

6 ore; în locul indometacinului se pot utiliza: tilmetinul (Tolectin), în doză de 3 × 2 capsule pe zi, fiecare capsulă avînd 200 mg, naproxenul (Naprosyn), cîte 2 tablete de 260 mg la 12 ore, sulindacul (Clinoril), cîte o tabletă de 200 mg la 12 ore, sau piroxicamul (Feldene), cîte o capsulă de 20 mg pe zi (doza zilnică este administrată într-o singură priză).

Mai pot fi utilizaţi *salicilaţii* şi *derivaţii acidului propionic*, dar cu rezultate ceva mai puţin bune decît cele obţinute cu preparatele menţionate mai sus.

De remarcat că între diferiţii bolnavi există mari diferenţe în ceea ce priveşte răspunsul la antiinflamatoarele nesteroidiene. De aceea, trebuie încercate mai multe antiinflamatoare nesteroidiene, pînă este identificat preparatul optim.

În măsura obţinerii efectului terapeutic (diminuarea inflamaţiei şi a durerii), se realizează un program susţinut de kinetoterapie, pentru menţinerea mobilităţii articulaţiilor afectate şi pentru tonificarea musculaturii adiacente.

Administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene este urmată deoseori de efecte secundare, în primul rînd din partea aparatului digestiv: greţuri dispepsie, epigastralgii sau chiar apariţia unui ulcer gastroduodenal. Pentru a evita aceste efecte secundare, se recomandă ca administrarea antireumaticului să se facă imediat după mese şi să fie urmată, după o oră, de administrarea unui antiacid (un comprimat de Ulcerotrat, Dicarbocalm sau Trisilicalm).

Reacţiile alergice, cel mai des exprimate sub forma erupţiilor eritematoase cutanate, impun întreruperea administrării medicamentului respectiv şi înlocuirea lui cu altul, dintr-o altă familie de antiinflamatoare nesteroidiene. Uneori, acest lucru nu este posibil; astfel, bolnavii sensibili la aspirină, mai ales cei cu polipoză nazală şi reacţii de tip astmatic, prezintă o sensibilitate încrucişată la toţi ceilalţi inhibitori ai prostaglandinelor (6).

Antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie folosite cu prudenţă la bolnavii cu insuficienţă renală, căci ele pot determina noi deteriorări la nivelul rinichilor.

F e n i l b u t a z o n a este unul dintre cele mai puternice antiinflamatoare nesteroidiene, care exercită o influenţă favorabilă netă asupra artritelor şi entezitelor din sindromul RFL. Utilizarea ei este restrînsă în ultimii ani datorită numeroaselor ei efecte secundare, cel mai grav fiind toxicitatea la nivelul măduvei hematopoietice; de aceea, fenilbutazona este indicată numai în cazul bolnavilor cu forme severe de boală, care nu răspund la celelalte antiinflamatoare nesteroidiene; se pare că poate fi folosită şi în cazul bolnavilor sensibili la aspirină. Fenilbutazona se administrează sub formă de drajeuri de 200 mg, cîte 2—3 pe zi, pînă se obţine efectul terapeutic dorit, după care se scade doza cu cîte 200 mg/zi, continuîndu-se tratamentul cîteva săptămîni şi încercînd să nu depăşim, în aceste administrări de lungă durată, doza zilnică de 200—300 mg/zi. În cazul bolnavilor la care administrăm fenilbutazona perioade lungi de timp, trebuie să facem un atent examen hematologic (inclusiv numărătoarea de trombocite), la început săptămînal (în primele luni), apoi la intervale de două săptămîni sau de o lună. În afara efectelor secundare hematologice, fenilbutazona are şi alte efecte secundare: ulceraţii orale, retenţie hidrosalină, parotidită, reacţii alergice, tulburări gastroduodenale, efecte toxice hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia generală este numai rareori folosită pentru manifestările articulare ale sindromului RFL. În cazul bolnavilor, care nu răspund la antiinflamatoare nesteroidiene sau nu le tolerează, se poate încerca tratamentul cortizonic, folosindu-se dozele mici, de securitate, de 5—10 mg prednison/zi.

Corticoterapia intraarticulară constituie un supliment util, atît la bolnavii trataţi cu antiinflamatoare nesteroidiene, cît şi în cazul celor cărora li se administrează prednison per os, dar la care persistă inflamaţia uneia sau cîtorva articulaţii (de exemplu la nivelul genunchilor); se administrează un preparat cortizonic cu efect de lungă durată, fie triamcinolon acetonid (Volon, Kenalog sau Kenacort, fiole de 40 mg), fie betametazon (Dipropohs, Flosteron, fiole de 7 mg), în doze ce variază în funcţie de dimensiunile articulaţiilor afectate şi la intervale de timp cît mai mari; un deziderat de care este bine să se ţină seama este cel care recomandă ca *în aceeaşi articulaţie să nu se efectueze mai mult de trei administrări de corticoid retard în cursul unui an.*

Methotrexatul (antagonist al acidului folic) este rezervat bolnavilor cu manifestări articulare şi cutanate intense, care nu răspund la tratamentul prezentat mai sus. Se începe cu doze mici: cîte 2,5 mg per os, la 12 ore interval, trei doze (deci 7,5 mg în total), odată pe săptămînă; dacă după cîteva săptămîni nu se obţine un răspuns terapeutic, se măreşte doza la 5 mg, la fiecare 12 ore, trei doze (15 mg în total) pe săptămînă; în cazul unor bolnavi se poate ajunge la doze săptămînale mai mari (20—35 mg), care trebuie administrate pe cale intravenoasă, şi care sînt grevate de efecte toxice mult mai numeroase. În timpul tratamentului de lungă durată cu methotrexat, chiar cu doze mici, trebuie efectuate repetate teste exploratorii ale funcţiei hepatice, inclusiv puncţia biopsie hepatică, ca şi examene hematologice. Dintre efectele secundare ale acestui medicament mai amintim: ulceraţii bucale, intoleranţă gastrointestinală, reacţii alergice, prurit, pneumonie de hipersensibilizare (6).

În ultimii ani, în cazurile severe de sindrom RFL, methotrexatul a fost înlocuit de un alt imunodepresiv, azatioprina (Imuran), care se administrează per os, cîte 1,5 — 2 mg/kilocorp/zi. Azatioprina are, de asemenea, efecte secundare hematologice şi hepatice, ce sînt surprinse cu ajutorul examenelor paraclinice corespunzătoare (11). Recent, în cazul bolnavilor cu transplant renal, cărora li s-a administrat azatioprină, a fost descris un mare risc oncogenic, care tinde să limiteze utilizarea acestui medicament.

În concluzie, în tratamentul medicamentos al manifestărilor articulare ale sindromului RFL se poate folosi strategia propusă de Calin (10) (fig. 1): se începe tratamentul cu indometacin, care este continuat, cît timp este nevoie, dacă se obţine un succes terapeutic; insuccesul poate fi reprezentat de o intoleranţă sau de lipsă de răspuns, atitudinea terapeutică fiind diferită în cele două ipostaze: în caz de intoleranţă la indometacin, se înlocuieşte acest preparat cu un alt antiinflamator nesteroidian (tolmetin, sulindac, piroxicam, diclofenac etc.); în caz de lipsă de răspuns la indometacin se administrează fenilbutazonă per os şi un preparat cortizonic intraarticular; dacă bolnavul răspunde bine la fenilbutazonă, se continuă acest tratament, scăzîndu-se treptat dozele; în caz de lipsă de răspuns la fenilbutazonă, se recurge la o asociere de indometacin şi azatioprină şi, la nevoie, la methotrexat.

Recent, în tratamentul sindromului RFL au fost propuse *sărurile de aur* (26).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru manifestările articulare ale sindromului RFL, în afara tratamentului medicamentos, prezentat mai sus, o mare importanță o *are terapia cu agenți fizici* și mai ales *kinetoterapia*. Pe măsura instalării efectului terapeutic al tratamentului medicamentos, trebuie mobilizate articulațiile interesate, mai întîi pasiv, apoi activ. În cazul afectării coloanei vertebrale, trebuie

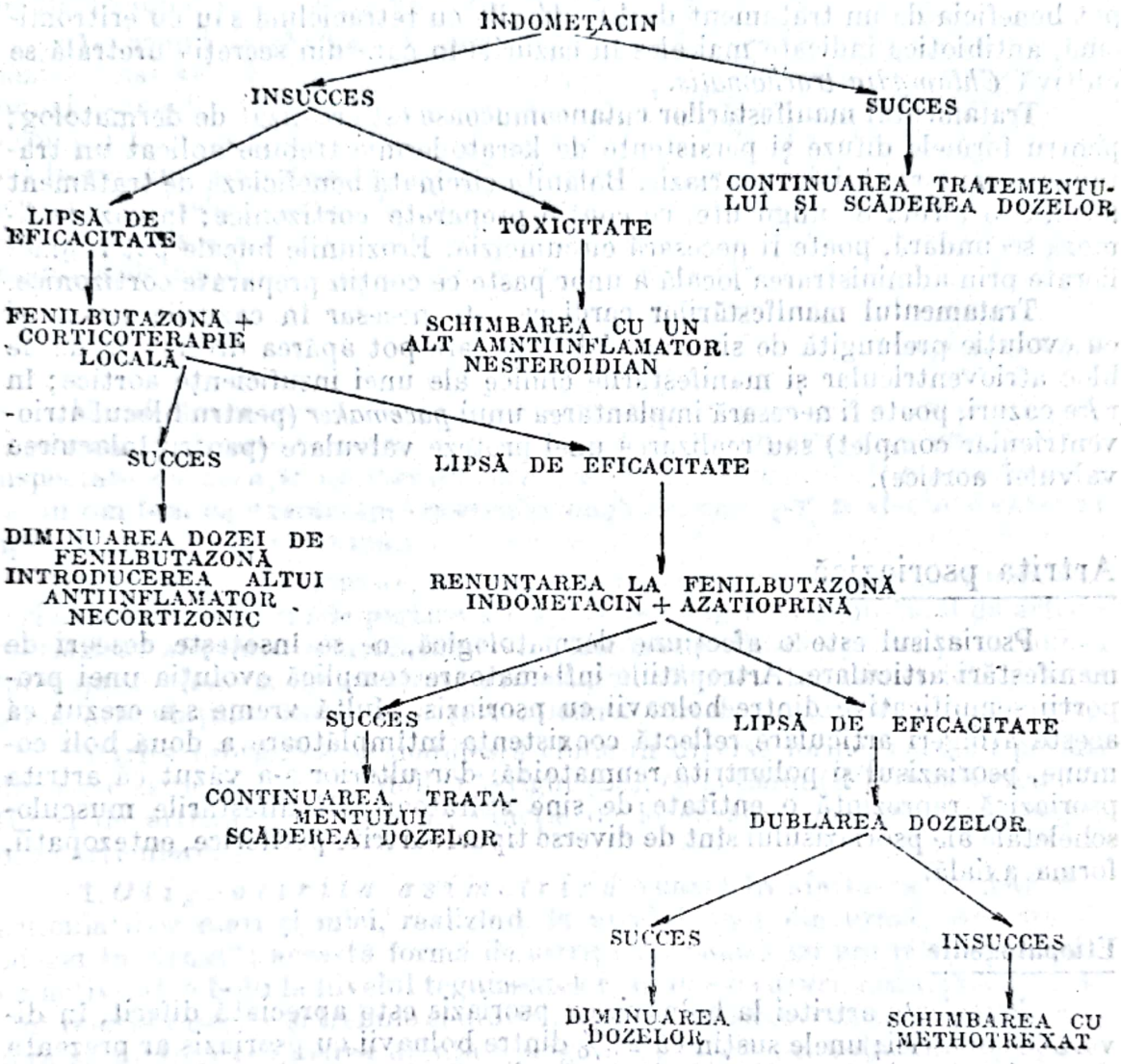


Fig. 1 — Strategia terapeutică în sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy (după Calin).

realizate exerciții, prin care să se mențină mobilitatea celor trei segmente ale acesteia: lombar, dorsal și cervical.

Pentru determinările de la nivelul piciorului (tendinită ahileană, fasciită plantară) pot fi folosite administrările locale de preparate cortizonice, ca și unele măsuri ortopedice, prin care se realizează sprijinul cu greutatea maximă pe părțile neafectate ale piciorului.

Tratamentul manifestărilor oculare trebuie realizat de oftalmolog, în colaborare cu specialistul reumatolog; conjunctivita, ușoară și de scurtă durată, nu necesită un tratament special. În schimb, uveita, care se manifestă

prin dureri oculare, fotofobie și eritem, reprezintă o urgență oftalmologică; ea necesită corticoterapie locală și eventual generală. Uveita recidivantă trebuie îngrijită cu perseverență, întrucît poate genera unele tulburări de vedere.

Tratamentul manifestărilor genitourinare (uretrită, prostatită) constă în administrarea de antibiotice, chiar dacă utilitatea acestora este considerată îndoielnică de unii reumatologi; majoritatea, însă, sînt de acord că bolnavii pot beneficia de un tratament de 10—14 zile cu tetraciclină sau cu eritromicină, antibiotice indicate mai ales în cazurile în care din secreția uretrală se cultivă *Chlamydia trachomatis*.

Tratamentul manifestărilor cutaneomucoase este realizat de dermatolog; pentru formele difuze și persistente de keratodermie trebuie aplicat un tratament similar celui din psoriazis. Balanita circinată beneficiază de tratament local, sub formă de unguente, ce conțin preparate cortizonice; în caz de fimoză secundară, poate fi necesară circumcizia. Eroziunile bucale pot fi ameliorate prin administrarea locală a unor paste ce conțin preparate cortizonice.

Tratamentul manifestărilor cardiace este necesar în cazurile severe și cu evoluție prelungită de sindrom RFL, la care pot apărea diverse grade de bloc atrioventricular și manifestările clinice ale unei insuficiențe aortice; în rare cazuri, poate fi necesară implantarea unui *pacemaker* (pentru blocul atrioventricular complet) sau realizarea unei proteze valvulare (pentru înlocuirea valvulei aortice).

Artrita psoriazică

Psoriazisul este o afecțiune dermatologică, ce se însoțește deseori de manifestări articulare. Artropatiile inflamatoare complică evoluția unei proporții semnificative dintre bolnavii cu psoriazis. Multă vreme s-a crezut că aceste atingeri articulare reflectă coexistența întîmplătoare a două boli comune, psoriazisul și poliartrita reumatoidă, dar ulterior s-a văzut că artrita psoriazică reprezintă o entitate de sine stătătoare. Manifestările musculoscheletale ale psoriazisului sînt de diverse tipuri: artrite periferice, entezopatii, forma axială.

Etiopatogenie

Prevalența artritei la bolnavii cu psoriazis este apreciată diferit, în diversele statistici; unele susțin că 20% dintre bolnavii cu psoriazis ar prezenta determinări articulare (10), altele, însă, afirmă că proporția reală, constatată prin studii populaționale, ar fi de numai 5—7%; se afirmă că manifestările articulare ar fi mai frecvente la bolnavii cu psoriazis, care prezintă și afectarea unghiilor.

Sexul feminin este afectat cu o ușoară predominanță, dar nu de amploarea celei constatate în poliartrita reumatoidă.

Predispoziția genetică este argumentată atît în ceea ce privește boala dermatologică propriu-zisă, cît și în ceea ce privește apariția manifestărilor articulare fie periferice, fie — mai ales — axiale.

Agregarea familială a bolii este bine cunoscută, de multă vreme, antecedentele eredocolaterale fiind prezente la cel puțin o treime din bolnavii cu psoriazis, fără a se putea preciza modul de transmitere a bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Predispoziția pentru boală este sugerată de faptul că o proporție mare dintre bolnavii cu psoriazis aparțin grupelor de histocompatibilitate HLA-B_{13}, Bw_{17} și Cw_6.

Artrită periferică prezintă, în special, subiecții posesori ai antigenelor de histocompatibilitate HLA—Bw_{38}, DR_4 și DR_7.

Antigenul HLA-B_{27} este prezent la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, mai ales la cei cu formă axială. Dacă sînt luați în considerație numai bolnavii cu spondilită psoriazică, 50% din ei aparțin grupului de histocompatibilitate HLE-B_{27}; faptul că la restul de 50% din bolnavi nu poate fi pus în evidență un rol categoric al predispoziției genetice lasă un cîmp larg de acțiune ipotezelor, care susțin *rolul ractorilor de mediu* în apariția artritei psoriazice, inclusiv a formei sale axiale; sînt astfel incriminate traumatismele, modificările capilarelor, defectele neurotrofice și infecțiile (9).

Simptomatologie

Manifestările cutanate constau din erupția scuamoasă caracteristică, observată în diverse teritorii, dar cu precădere în anumite zone, care trebuie inspectate cu atenție de medic: pielea capului, ombilicul, regiunea fesieră; să nu omitem că examinăm cu atenție unghiile, care pot fi afectate chiar în lipsa manifestărilor cutanate.

Manifestările articulare, pe lîngă faptul că apar la bolnavii cu manifestări cutanate, au și unele particularități, ce pot sugera diagnosticul de artrită psoriazică: afectarea articulațiilor interfalangiene distale, prezența osteolizei (presupusă clinic și demonstrată radiologic), oligoartrita asimetrică și afectarea articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale (clinic și radiologic).

Artrita psoriazică se manifestă clinic în diverse forme, care au permis diverse clasificări. Astfel, Moll și Wright (29), ca și Calin (10), deosebesc cinci tipuri de artrită psoriazică, în funcție de localizarea proceselor patologice osteoarticulare.

1. *Oligoartrita asimetrică* constă în afectarea asimetrică a articulațiilor mari și mici, realizînd, la nivelul celor din urmă, aspectul de „deget în cîrnat"; această formă de artrită psoriazică nu are relații evidente cu activitatea bolii la nivelul tegumentelor; în unele cazuri, leziunile cutanate sînt relativ discrete și trebuie căutate în zonele de elecție amintite mai înainte, fără să uităm examinarea atentă a unghiilor; în trecut, bolnavii cu oligoartrită asimetrică erau integrați, aproape sistematic, în grupul celor cu poliartrită reumatoidă seronegativă; oligoartrita asimetrică este cea mai frecventă formă de artrită psoriazică (peste 50% din cazuri).

2. *Poliartrita simetrică* este asemănătoare celei din poliartrita reumatoidă; numai rareori, însă, tabloul clinic nu poate fi distins de cel din poliartrita reumatoidă, ceea ce ar putea reprezenta, cu mare probabilitate, apariția unei poliartrite reumatoide la un bolnav cu psoriazis.

3. *Artrita multilantă* este o formă relativ rară de artrită psoriazică, în cursul căreia apar leziuni importante de liză osoasă, mai ales la nivelul articulațiilor mici ale mîinilor, determinînd apariția degetelor „telescopate". Unii reumatologi contestă existența acestei forme clinice de artrită psoriazică, susținînd faptul că acest tip este legat de gradul de severitate al artritei și nu de localizare (37).

Scanned with OKEN Scanner

4. *Spondilita psoriazică* este întîlnită la aproximativ 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, deci la 1—2% pînă la 4% din bolnavii cu psoriazis (cifrele de mai sus sînt calculate în funcție de incidența artritei psoriazice, considerată diferit, de 5—7% după unii, de 20% după alții). Spondilita psoriazică este asemănătoare spondilitei anchilozante primare, asemănarea ajungînd la o adevărată identitate în cazurile evoluate. În formele incipiente, sînt descrise unele particularități, evidențiate la examenul radiografic al bazinului și al coloanei vertebrale: artrita sacroiliacă poate fi unilaterală, sindesmofitele pot fi grosolane și asimetrice.

5. *Artrita interfalangiană distală*, asociată leziunilor unghiale caracteristice psoriazisului, este o formă relativ frecventă (întîlnită la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică); această formă este relativ ușor de încadrat în artrita psoriazică, diferențiindu-se net de poliartrita reumatoidă, care afectează totdeauna articulațiile interfalangiene proximale și nu pe cele distale.

Legătura dintre manifestările articulare și psoriazis este relativ ușor de făcut în cazul bolnavilor cu un psoriazis cunoscut. Aceasta este situația cea mai frecventă, artrita apărînd după mai mulți ani de evoluție a bolii dermatologice. Este adevărat, însă, că deși prezente, manifestările cutanate discrete nu duc întotdeauna bolnavul la medicul dermatolog și este posibil ca psoriazisul să fie diagnosticat cu ocazia apariției manifestărilor articulare, mai supărătoare decît cele cutanate. Mult mai rar, manifestările articulare și cele cutanate apar concomitent și încă mai rar manifestările articulare le pot precede pe cele cutanate; această artrită psoriazică fără psoriazis este însă — trebuie să recunoaștem — greu de diagnosticat (38).

În sinteză, trebuie să arătăm că artropatia psoriazică este, de obicei, o oligoartrită asimetrică, ce tinde să afecteze și articulațiile interfalangiene distale, ducînd deseori la tumefierea difuză a degetelor de la mîini și de la picioare. Uneori, o poliartrită simetrică poate fi similară unei poliartrite reumatoide, care însă este seronegativă (testele de depistare a factorilor reumatoizi sînt negative). În prezența unei poliartrite simetrice, o pozitivitate a testelor de identificare a factorilor reumatoizi constituie un argument puternic în favoarea ipotezei că o poliartrită reumatoidă se dezvoltă, incidental, la un bolnav cu psoriazis, ceea ce impune și măsuri terapeutice particulare. Interesarea scheletului axial este întîlnită la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, exprimîndu-se printr-o sacroileită și, uneori, printr-un tablou clinic identic cu cel al spondilitei anchilozante (6).

Recent (1981), Stadelman și Schilling (33) au realizat o nouă clasificare a artritei psoriazice, pe care o prezentăm în continuare, cifrele din paranteză avînd semnificația procentului pe care-l prezintă fiecare din aceste forme clinice:

1) artrită psoriazică fără psoriazis (6);

2) formă recidivantă de artrită psoriazică (15); în cadrul acesteia se descriu trei subclase: intermitentă, palindromică și pseudogutoasă;

3) forma cronică de artrită psoriazică (39);

4) poliartrită cronică cu psoriazis (13);

5) spondilopatie psoriazică (27).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul hematologic evidențiază un grad moderat de anemie.

V S H este accelerată iar *dozarea acidului uric* în sînge evidențiază valori superioare normalului la o bună parte dintre bolnavi.

Testele de depistare a factorilor reumatoizi sînt pozitive în proporții similare celor întîlnite la populația indemnă; ele sînt pozitive în cazul bolnavilor, puțini la număr, care prezintă o poliartrită simetrică, similară poliartritei reumatoide.

Examenul lichidului sinovial și *biopsia de sinovială* (realizată prin puncție-biopsie sau prin artrotomie) nu evidențiază modificări caracteristice.

Determinarea antigenelor de histocompatibilitate evidențiază datele pe care le-am prezentat în paragrafele consacrate etiopatogeniei, în care am vorbit despre rolul predispoziției genetice; bineînțeles, în corelație cu celelalte date clinice și de laborator, studiul genetic poate avea și o utilitate diagnostică.

Examenul radiologic

Examenul radiologic oferă elemente utile pentru dignostic. În forma periferică se observă tendința osteolitică, exprimată prin leziuni în special ale falangelor, atît ale extremităților distale ale unora, cît și ale extremităților proximale ale celor adiacente, care intră în structura unei articulații interfalangiene, realizînd aspectul clasic de „toc în călimară". Rezorbțiile osoase întinse realizează aspectul de degete „telescopate". La unii bolnavi poate fi pusă în evidență o periostită osifiantă.

La aproximativ 20% din bolnavii cu artrită psoriazică examenul radiologic evidențiază sacroileita, permițînd individualizarea formei axiale a acestei boli, care evoluează ca o adevărată spondilită: spondilita psoriazică. La acești bolnavi, examenul radiologic evidențiază unele particularități, mai puțin ale afectării articulațiilor sacroiliace (deși se citează, în unele cazuri, afectarea unilaterală a acestor articulații), și mai ales ale afectării vertebrale: prezența din primele stadii a sindesmofitelor cervicale, existența la nivelul coloanei dorsolombare a unor sindesmofite unilaterale asimetrice, aspectul atipic, grosolan al sindesmofitelor, existența așa-ziselor sindesmofite nonmarginale (se inseră, ca și osteofitele, la distanță de listelul marginal), ca și a osificărilor paravertebrale, la distanță de corpii vertebrali. După Calin (9), aspectele radiologice caracteristice ale artritei psoriazice pot fi sintetizate în felul următor: afectarea articulațiilor interfalangiene distale, cu eroziuni și lățiri ale bazei falangei terminale; osteoliza falangiană terminală, în special a halucelui; artrita mutilantă, realizînd aspectul de „toc în călimară", oligoartrita; sacroileita, de obicei bilaterală; afectarea coloanei vertebrale, cu prezența sindesmofitelor, uneori atipice, citeodată în absența sacroileitei.

Unele studii subliniază faptul că modificările radiologice din forma axială a artritei psoriazice sînt similare celor întîlnite în sindromul RFL, prezentînd diferențe notabile față de cele din spondilita anchilozantă propriu-zisă.

Scanned with OKEN Scanner

Tomografia computerizată axială reprezintă un mijloc util de a diagnostica un stadiu precoce al sacroileitei, atunci cînd radiografia clasică a articulațiilor sacroiliace nu revelează modificări patologice.

Scintigrafia osteoarticulară și *scintigrafia sacroiliacă cantitativă* evidențiază, într-un stadiu precoce, afectarea articulațiilor sacroiliace, chiar în cazul bolnavilor la care examenul radiologic nu este concludent.

Evoluție și prognostic

Deși unele studii insistă asupra evoluției severe, cu leziuni mutilante, a bolnavilor cu artrită psoriazică, există și păreri autorizate, care susțin că această boală are o evoluție mai puțin severă și un prognostic mai favorabil decît al poliartritei reumatoide; excepție fac bolnavii cu artrită mutilantă, care însă nu reprezintă decît aproximativ 5% din totalitatea cazurilor (37, 38).

Speranța de durată medie de viață a bolnavilor cu artrită psoriazică este ceva mai mică decît cea a subiecților indemni. Printre cauzele de moarte amintim: amiloidoza, accidentele tratamentului (în special cele ale corticoterapiei) și bolile cardiovasculare coexistente, mai ales cardiopatia ischemică.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este ușor în cazul bolnavilor cu psoriazis cunoscut, la care apar manifestări articulare, periferice sau axiale; investigațiile de laborator, în special examenul radiologic, contribuie la conturarea diagnosticului, utilitatea sa maximă fiind în forma axială a bolii. Diagnosticul este ceva mai dificil la bolnavii care se prezintă la medic, prima dată, pentru suferințe reumatice; identificarea manifestărilor cutanate discrete (în locurile de elecție) ușurează diagnosticul, chiar dacă bolnavul nu are acuze legate de erupția cutanată și de leziunile de la nivelul unghiilor.

În 1983, Moll și Wright [citați de Paso Luna și colab. (31) au formulat următoarele criterii de diagnostic pozitiv al artritei psoriazice.

a) Criteriu obligatoriu:

— psoriazis evident clinic (pe tegumente sau la unghii), în asociere cu dureri sau inflamații ale părților moi și/sau limitarea mișcărilor, la nivelul cel puțin al unei articulații, durînd timp de cel puțin 6 săptămîni.

b) Criterii de sprijin:

1) durere sau inflamație a părților moi și/sau limitarea mișcărilor în una sau mai multe din articulațiile restante (observate de medic);

2) artrită la nivelul articulațiilor interfalangiene distale, cu excluderea prealabilă a nodulilor Heberden;

3) aspect de „deget în cîrnat" la mînă sau la picior;

4) distribuție asimetrică a artritei, la mîini și picioare;

5) absență a nodulilor subcutanați;

6) negativitate a testelor de depistare a factorilor reumatoizi;

7) lichid sinovial inflamator, cu complement normal sau crescut, cu absența germenilor și a cristalelor;

Scanned with OKEN Scanner

8) biopsie sinovială cu hipertrofie a epiteliului de acoperire, infiltrat inflamator cu predominanța mononuclearelor și absența granuloamelor și tumorilor;

9) examen radiologic al articulațiilor periferice, cu artrită erozivă la nivelul cîtorva articulații, cu o relativă lipsă a osteoporozei, excluzînd artroza erozivă;

10) examen radiologic al scheletului axial cu sacroileită și/sau sindesmofite, uneori atipice și/ sau osificări paravertebrale.

Artrită psoriazică definită: criteriul obligatoriu + 6 sau mai multe criterii de sprijin.

Artrită psoriazică probabilă: criteriul obligatoriu + 4 criterii de sprijin.

Artrită psoriazică posibilă: criteriul obligatoriu + 2 criterii de sprijin.

Diagnosticul diferențial se face prin prisma manifestărilor cutanate, a artritei periferice și a determinărilor vertebrale.

Erupția cutanată caracteristică, prezentă la nivelul coatelor, scalpului, abdomenului și spatelui nu pretează la confuzii. În schimb, modificările cutanate discrete și strict localizate, uneori nesemnalate de bolnavi, situate în pielea capului, în regiunea perineală, în regiunea ombilicului, sub sîni, în regiunea axilară sau inghinală sînt mai puțin sugestive pentru diagnosticul de psoriazis; în aceste cazuri se pune problema diagnosticului diferențial cu alte afecțiuni dermatologice, spre exemplu cu dermatita seboreică.

Leziunile cutanate de psoriazis trebuie diferențiate de cele determinate de unele micoze; investigația micologică cu punerea în evidență a miceliilor (la examenul microscopic) permite tranșarea diagnosticului.

Leziunile cutanate și unghiale din psoriazis, mai ales cele de tip pustulos, pot fi similare celor din sindromul RFL, diagnosticul diferențial dintre cele două boli fiind uneori dificil.

Manifestările articulare din psoriazis trebuie diferențiate de artrozele interfalangiene distale (nodulii Heberden) și proximale (nodulii Bouchard), de guta acută și cronică, de artrita posttraumatică a genunchiului, de poliartrita reumatoidă; pentru aceasta din urmă pledează pozitivitatea testelor de depistare a factorilor reumatoizi și prezența nodulilor reumatoizi (40).

Tratament

Obiectivele tratamentului artritei psoriazice sînt: combaterea inflamației și a durerii articulare, menținerea mobilității și evitarea deformărilor. La realizarea acestor obiective concură medicamentele antiinflamatoare și unele măsuri nefarmacologice.

Medicamentele antiinflamatoare sînt reprezentate de *antiinflamatoarele nesteroidiene* și de *hormonii glucocorticoizi.*

Antiinflamatoarele nesteroidiene sînt utile și eficace în majoritatea cazurilor de artrită psoriazică. Astăzi dispunem de un mare număr de antiinflamatoare nesteroidiene, care reduc durerea și semnele de inflamație articulară, mecanismul principal de acțiune fiind reprezentat de inhibiția sintezei prostaglandinelor.

Indometacinul reprezintă medicamentul de elecție dintre antiinflamatoarele nesteroidiene; se administrează drajeuri de 25—50 mg, de 3—4 ori pe zi; administrarea orală poate fi înlocuită, parțial sau total,

Scanned with OKEN Scanner

prin administrarea indometacinului în supozitoare de 50 mg, cîte 1—3 în 24 de ore.

În locul indometacinului poate fi administrat naproxenul, tolmetinul, sulindacul sau piroxicamul, în dozele prezentate în paragrafele referitoare la tratamentul sindromului RFL.

În cazurile ușoare sau medii de artrită psoriazică se pot folosi cu bune rezultate *salicilații*, în special aspirina, în doză zilnică de 1,5—3 g (de 3 ori pe zi cîte 1—2 comprimate), dîndu-se preferință aspirinei în drajeuri enterosolubile, care generează într-o măsură mult mai mică tulburări gastrointestinale.

În aceleași cazuri, alternativa la aspirină poate fi administrarea de diclofenac (Voltaren), de 3 ori pe zi cîte 1 drajeu de 50 mg; lonazolac (Irritren), de 3 ori pe zi cîte 1 comprimat de 200 mg, sau ibuprofen (Brufen, Paduden), de 3 ori pe zi cîte 2 drajeuri de 200 mg.

Fenilbutazona este administrată în cazurile mai severe de artrită psoriazică, mai ales în cazul bolnavilor cu spondilită psoriazică. Se administrează de trei ori pe zi cîte un drajeu de 200 mg ca tratament de atac, timp de 1—3 săptămîni, după care se reduce doza zilnică la 100—200 mg, ca tratament de întreținere. Datorită efectelor secundare hematologice, care pot merge pînă la supresia măduvei hematopoietice, utilizarea fenilbutazonei trebuie făcută cu discernămînt, sub supraveghere clinică și paraclinică (examen hematologic săptămînal).

Datorită faptului că răspunsul bolnavilor cu artrită psoriazică la diverse antiinflamatoare nesteroidiene este variabil, pare justificată utilizarea lor succesivă, alegerea fiind făcută de medic, în funcție de intensitatea efectului terapeutic și de numărul redus al efectelor secundare. Cu antiinflamatorul nesteroidian ales, tratamentul va fi continuat atît timp cît persistă simptomele și semnele fizice ale artropatiei inflamatoare. De obicei, întrucît artrita psoriazică este o boală cronică, tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene este de lungă durată.

Am arătat ceva mai înainte principalele efecte adverse ale antiinflamatoarelor nesteroidiene, insistînd asupra celor digestive și prezentînd unele măsuri de prevenire a lor. Am vrea să subliniem și faptul că vîrstnicii au un risc particular (mai mare) de a prezenta efecte secundare în cursul tratamentului cu astfel de substanțe. La unii bolnavi cu insuficiență cardiacă latentă (vîrstnici sau nu), retenția hidrosalină indusă de antiinflamatoarele nesteroidiene poate declanșa o insuficiență cardiacă, uneori severă.

În cazurile ce prezintă efecte secundare la tratamentul cu antiinflamatoare (mai ales în cazul efectelor alergice și al astmului bronșic, cînd există o hipersensibilizare la mai multe antiinflamatoare) pot fi avute în vedere alte resurse terapeutice: antialgice nenarcotice (paracetamol, algocalmin etc.) în cazurile ușoare de artrită psoriazică, hormoni corticoizi în cazurile medii sau severe.

Corticoterapia generală, asociată administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene, este indicată în cazul bolnavilor cu forme active de artrită psoriazică, ce nu răspund în suficientă măsură la administrarea exclusivă a antiinflamatoarelor nesteroidiene. Se preferă dozele mici de prednison 5—10 mg/zi, care pot fi active atît asupra manifestărilor cutanate, cît și asupra celor articulare, determinînd o ameliorare substanțială. Tratamentul,

Scanned with OKEN Scanner

efectuat cu doze minime active, trebuie suspendat cît mai repede posibil. Întreruperea corticoterapiei nu trebuie făcută brusc, întrucît în acest caz ar apărea o recrudescență a manifestărilor articulare și mai ales a celor cutanate. Diminuarea dozei zilnice de prednison trebuie făcută treptat, lent, chiar foarte lent, cu cîte 1 mg la 1—3 luni (6).

Corticoterapia locală are o mare utilitate în cazul bolnavilor cu artrită psoriazică, mai ales la cei care răspund în ansamblu la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene sau cu doze mici de prednison, administrate per os, cu excepția uneia sau a cîtorva articulații, la care procesul inflamator persistă. În aceste cazuri, deci în formele mono- sau oligoarticulare de artrită psoriazică, este indicată administrarea intraarticulară a preparatelor cortizonice cu efect de lungă durată, de tipul triamcinolonului acetonid (Volon, Kenalog, Kenacort) sau betametazonului (Diprophos-Flosteron).

Cantitatea de substanță variază în funcție de dimensiunile articulației afectate: 5—10 mg în articulațiile mici ale mîinilor și picioarelor, 20 mg în articulațiile radiocubitocarpiene sau tibiotarsiene, 40 mg în articulațiile mari, cum sînt genunchii. Intervalul dintre administrările intraarticulare trebuie să fie cît mai mare; într-o articulație nu trebuie făcute mai mult de 2—3 infiltrații cu produse cortizonice retard în cursul unui an.

În cazul în care se dorește o corticoterapie sistemică, se recurge la administrarea de prednison per os și nu la cea intraarticulară sau intramusculară a preparatelor cortizonice injectabile cu efect de lungă durată.

Imunodepresivele de tipul methotrexatului sînt indicate bolnavilor cu forme severe de artrită psoriazică, rezistente la tratamentul prezentat mai sus. Methotrexatul, antagonist al acidului folic, se administrează în doză inițială de 7,5 mg pe săptămînă (3 doze a 2,5 mg administrate per os la intervale de 12 ore) cu repetarea aceloraşi administrări la intervale de o săptămînă; dacă nu se obține un efect evident în 2—3 săptămîni, se mărește doza la 5 mg la 12 ore, 3 prize, în total 15 mg săptămînal. În tratamentul îndelungat trebuie realizată o supraveghere atentă a ficatului, nu numai prin testele curente de explorare hepatică, ci și prin puncția-biopsie hepatică, menită să depisteze ciroza hepatică ocultă, indusă de methotrexat. Efectele secundare hematologice pot fi surprinse prin examen repetat al sîngelui periferic. Dintre efectele secundare ale methotrexatului mai amintim: tulburările gastrointestinale, ulcerațiile bucale, reacțiile alergice, pruritul, pneumonia de hipersensibilizare etc.

Măsurile nefarmacologice constau în tratamentul fizic, în primul rînd kinetoterapia. Acest tratament trebuie realizat la scurt timp după ameliorarea inflamației articulare, obținută prin tratamentul medicamentos prezentat mai sus. Prin kinetoterapie se menține mobilitatea articulară și se evită deformările articulare și anchilozele. Exercițiile fizice, mișcările pasive și active, se adresează, în primul rînd, articulațiilor periferice afectate de artrita psoriazică, prevenind diminuarea mișcărilor, contracturile și hipotrofia musculară. În cazul afectării coloanei vertebrale, sînt utile exerciții specifice: respirații ample, mobilizarea în extensie a coloanei vertebrale dorsale (pentru a evita cifoza dorsală), mișcările în toate planurile, în cazul afectării coloanei cervicale.

Scanned with OKEN Scanner

Ca și bolnavii cu spondilită anchilozantă, bolnavii cu spondilită psoriazică se vor odihni pe paturi plane și dure, fără a folosi pernă sub cap.

Dintre sporturi, se recomandă în primul rînd înotul.

Tratamentul ortopedicochirurgical poate fi realizat în stadiul incipient al bolii (sinoviectomia) sau în stadiile sale tardive (intervențiile corectoare și protezele articulare).

Sinoviectomia se adresează monoartritelor persistente, care nu răspund la tratamentul antiinflamator perseverent, general și local. Îndepărtarea țesutului sinovial inflamat poate fi urmată de rezultate favorabile: remisiunea procesului inflamator pentru o perioadă medie de 3 ani, în unele cazuri pînă la 9 ani (37).

În formele evoluate de artrită psoriazică, ce prezintă deformări și anchiloze, se pot realiza atît mici intervenții corectoare, cît și intervenții chirurgicale ample, de reconstrucție (protezele totale), ce se pot efectua la nivelul articulațiilor coxofemurale, genunchilor, pumnilor sau mîinilor.

În cele de mai sus am prezentat unele date, cele mai multe recente (semnalate în literatura ultimilor 5 ani) privitoare la sindromul RFL și la artrita psoriazică, boli care împreună cu spondilita anchilozantă, reprezintă principalele spondilartrite seronegative.

Am prezentat unele aspecte de etipoatogenie, întrucît în acest domeniu s-au realizat progrese importante, atît în ceea ce privește cunoașterea predispoziției genetice, cît și a identificării rolului unor factori de mediu, în primul rînd al agenților infecțioși.

Am insistat asupra posibilităților de a formula un diagnostic pozitiv, pe baza examenului clinic și a investigațiilor paraclinice, pornind de la premisa că aceste boli sînt subdiagnosticate; avem convingerea că, în realitate, cele două boli prezentate mai sus nu sînt rare, dar sînt deseori diagnosticate cu întîrziere sau deloc, mai ales formele incipiente și formele ușoare, incomplete.

În sfîrșit, am prezentat strategia terapeutică actuală, care permite obținerea celor mai bune rezultate, cu recuperarea cît mai deplină a unei proporții cît mai mari de bolnavi.

Bibliografie

1. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVENRS K., TIILIKAINEN A., — HLA-antigen B_{27} and reactive arthritis, Lancet, 1973, 2, 157.
2. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TIILIKAINEN A. — HLA-B_{27} in reactive arthritis. A study of *Yersinia* arthritis and Reiter's disease, Arthritis Rheum., 1974, 17, 521.
3. AMOR B., — Rappel du système HLA. Le problème des rhumatismes à HLA-B_{27}, Rhumatologie, 1983, 35, 137.
4. AMOR B., LAOUSSADI S. — Physiopathologie du syndrôme de Fiessinger-Leroy-Reiter. 1) Facteurs d'environnement: les facteurs infectieux, Rev. Rhumat., 1982, 49, 553.
5. AMOR B., LAOUSSADI S., — Arthrites réactionnelles, un renouveau des arthrities infectieuses ou les frontières de la spondylarthrite ankylosante, Presse Méd., 1984, 13, 1 719.
6. ARNETT F.C. — Reiter's syndrome and psoriatic arthritis. In: Current Therapy in Dermatology (sub red. T.T. Provost, J. Farmer), Mosby Comp., 1985—1986, p. 6.

Scanned with OKEN Scanner

7. BAZY-LESTRADE M., CAROIT M., — Histoire du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, Rev. Rhumat., 1986, 53, 439.
8. BREWERTON D.A., CAFFREY M., NICHOLLS A. — Reiter's disease and HLA-B_{27}, Lancet, 1973, 2, 996.
9. CALIN A. — Reiter's syndrome. In: Textbook of Rheumatology (sub red. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge), W.B. Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1981, p. 1 017.
10. CALIN A., — Seronegative spondyloathitis, Med. Clin. N. Amer., 1986, 70, 323.
11. CALIN A., — A placebo controlled, crossover Study of azathioprine in Reiter's syndrome, Ann. Rheum. Dis., 1986, 45, 653.
12. FAM A.G., RUBENSTEIN J.D., CHIN-SANG H., LEUNG F.Y.Q. — Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis, Arthritis Rheum., 1985, 28, 930.
13. FELLMANN N. — Diagnostic différentiel de la spondylarthrite ankylosante, Méd. Hyg., 1985, 43, 1 000.
14. FROIDEVAUX A.C., HANSLER R., HILLIOU C. — Paralysie faciale et maladie de Lywe, Méd. Hyg., 1986, 44, 2 936.
15. GENTH E. — Klinische Nosologie und Pathogenese HLA-B_{27} assoziertes Arthropathien, Med. Welt, 1975, 26, 297.
16. GERSTER J.C. — Les spondylarthrites séronégatives. Un regroupement de certaines affections apparentées, Méd. Hyg , 1979, 35, 4 501.
17. GOEBEL K.M. — Die reaktive Oligoarthritis und urogenitale Infektion der Reiterschen Krankheit. Therap. Woche, 1984, 34, 5 321.
18. JACOBS J.C. — Spondyloarthritis and enthesopathy, Arch. Intern. Med., 1983, 143, 103.
19. JONES R.W., GOODS C.S. — Is Reiter's syndrome caused by *Chlamydia?*, Lancet, 1985, 9, 317.
20. KAPLAN G. — Les arthrites réactionnelles, Presse Méd., 1985, 14, 767.
21. KHAN M.A., KHAN M.K. — Diagnostic value of HLA-B_{27} testing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome, Ann. Intern. Med., 1982, 96, 70.
22. KOBAYASHI S., OGASAWARA M., MAEDA K., TAK YAN YU D. — Antibodies against *Yersinia enterocolitica* in patients with Reiter's syndrome, J. Lab. Clin. Med. 1985, 105, 380.
23. KRÜGER K., SCHATTENKIRSCHNER M. — Die Whipplesche Erkrankung als rheumatologisches Krankheitsbild, Therap. Woche, 1985, 35, 3 252.
24. LA BRESH K.A., LALLY E.V., SHARMA S.C., HO G. — Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases, Amer. J. Med., 1985, 78, 908.
25. LING CHENG-LUANG, TIAN RUN-MEI — Reiter's disease with psoriasiform skin lesions. Report of 2 cases and a new method of differentation, Chinese Med. J., 1986, 99, 393.
26. MAERTENS B., FRANCHIMONT P. — Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. À propos de 2 cas, Rev. Méd. Liège, 1985, 40, 557.
27. MARTIN D.H., POLLOCK S., KUO C., WANG S., BRUNHAM R.C., HOLMES K.K. — *Chlamydia trachomatis* infections in man with Reiter's syndrome, Ann. Intern. Med., 1984, 100, 207.
28. MOLL J.M.H., HASLOCK I., MACRAE I.F., WRIGHT V. — Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behçet's syndrome, Medicine, 1974, 53, 343.
29. MOLL J.M.H., WRIGHT V. — Familial occurrence of psoriatic arthritis, Ann. Rheum. Dis., 1973, 32, 181.
30. PAOLAGGI J.B., GOUTET M.C., LE PARC J.M. şi colab. — Les entéropathies dans la spondylarthrite ankylosante et les rhumatismes inflammatoires séronégatifs (28 observations), Presse Méd., 1983, 12, 2 229.
31. PASO LUNA M., SANZ FRUTOS P., ASENSI ROLDOS E., OBACH BENACH J., ALABART FERRÉ L. — Criterios Diagnosticos de las principales enfermedades reumaticas, Edit. Laboratorio Fides, Barcelona-Madrid-Sevilla, 1986, p. 12.
32. PEASE P.E., BALMER S.E., TALLACH J.E. şi colab. — Further observations upon HLA-B_{27}, *Yersinia enterocolitica* and ankylosing spondylitis, Ann. Rheum. Dis. 1986, 45, 826.
33. STADELMAN M.L., SCHILLING F. — Typereinteilung der Arthritis psoriaticat, Verh. Dtsch. Ges. Rheum., 1981, 7, 423.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările viscerale ale sclerodermiei difuze

ȘT. ȘUȚEANU • ANCA MOISE • MARIETA STOICESCU

Sclerodermia difuză (SD) este o colagenoză majoră, caracterizată prin inflamație, fibroză și atrofie progresivă a pielii, în special la față și extremități și prin interesarea în diverse grade a sinovialei și a unor organe interne, mai ales a tubului digestiv, plămînilor, inimii și rinichilor (53, 63).

SD este cunoscută și sub numele de scleroză sistemică progresivă, denumire folosită în primul rînd de autorii de limbă engleză; față de acest termen există însă rezerve, exprimate chiar de unii dintre ei (37), datorită faptului că boala nu este întotdeauna progresivă.

SD trebuie deosebită de sclerodermia localizată *(morphea*, sclerodermia liniară, sclerodermia *en coup de sabre)*, de sindroamele mixte *(overlap syndromes)* și de sclerodermia indusă de unele substanțe (polivinil clorid, bleomicină) (53).

Insistînd puțin asupra problemelor legate de nosologie, trebuie să arătăm că SD are ea însăși trei forme clinice: SD generalizată, acroscleroza și sclerodactilia (38).

SD generalizată (în aproximativ 20% din cazuri) se caracterizează prin debutul simultan al tulburărilor de tip vasospastic (fenomenul Raynaud) și al celor cutanate (edem și indurare a tegumentelor) și prin prezența determinărilor cutanate ale trunchiului.

Majoritatea bolnavilor cu SD (restul de 80%) prezintă determinări cutanate limitate, care pot afecta numai degetele (sclerodactilie) sau zone mai întinse (mîinile, antebrațele, brațele și fața), dar nu și pielea trunchiului (acroscleroza) (38).

O formă particulară de SD limitată este sindromul CREST, caracterizat prin: calcinoză (calcificări subcutanate), fenomen Raynaud, hipomotilitate esofagiană, sclerodactilie și teleangiectazii (22) care, prin descrierea afectării esofagului, lărgește cadrul sindromului CREST, descris de Winterbauer (1964). O formă particulară de sclerodermie este cea asociată cu calcificări subcutanate, în cadrul sindromului Thiebierge-Weissenbach, din care am publicat noi înșine un caz (62).

Am considerat utilă această incursiune nosologică, pentru că ea este direct legată de subiectul nostru. Într-adevăr, manifestările viscerale apar precoce și au o evoluție mai rapidă în sclerodermia difuză generalizată, pe cînd în sclerodermia difuză cu determinări cutanate limitate, inclusiv în cazul celor cu sindrom CREST, manifestările viscerale apar numai după 2—3

Scanned with OKEN Scanner

decenii de evoluție și au o progresiune lentă; în sclerodermia localizată, manifestările viscerale lipsesc.

Manifestările viscerale ale SD, rezultat al proceselor complexe de scleroză conjunctivă și afectare vasculară, prezintă un mare interes, atît din punctul de vedere al diagnosticului, cît mai ales din acela al prognosticului, prezența și evolutivitatea lor conferind gravitate bolii (16, 20, 23, 54).

Vom prezenta în continuare principalele manifestări viscerale ale SD, bazați pe studiul lotului nostru, alcătuit din 68 de bolnavi, cît și pe datele din literatură, insistînd asupra celor mai recente.

Manifestările digestive

Afectarea esofagului. Afectarea esofagiană apare în peste 90% din cazurile de SD și constituie cea mai răspîndită localizare a procesului patologic la nivelul organelor interne, situîndu-se pe locul al doilea, după afectarea cutanată (1, 37, 61, 64).

Simptomatologia clinică constă în disfagie, dureri sau arsuri retrosternale postprandiale, mai ales în poziție de decubit, și regurgitații (1, 14, 53, 59).

Interesarea esofagiană în cursul SD este aproape patognomonică, localizarea fiind la nivelul celor două treimi inferioare, și constă în diminuarea progresivă a contractilității, pînă la pierderea ei completă.

Atrofia și fibroza mușchiului neted determină alterarea peristalticii primare și secundare în cele două treimi distale ale esofagului. Pe măsura progresiunii bolii, se produce stagnarea alimentelor în această zonă.

Anatomopatologic se descriu mai multe tipuri de leziuni și anume: *1)* atrofie cu variate grade de fibroză a musculaturii netede în cele 2/3 inferioare esofagiene; *2)* diminuare a numărului și lumenului vaselor mici, ca urmare a proliferării concentrice intimale, hiperplazie a mediei și depunere perivasculară de colagen; 3) îngroșare a submucoasei, prin depunere de colagen, fără proliferare fibroblastică sau infiltrație celulară (45).

Aceste modificări anatomopatologice par să se datoreze unor cauze diverse, dintre care amintim pe cele mai importante și anume: *1)* ischemia structurilor nervoase și musculare, consecutivă alterărilor vasculare; *2)* atrofia musculară consecutivă infiltrației sclerodermice și fibrozei.

La aceste leziuni se adaugă cele corespunzătoare esofagitei de reflux. Refluxul gastroesofagian se datorează hipotoniei sfincterului esofagian inferior, al cărui tonus de bază împiedică — în mod normal — refluxul materialului acid gastric în esofag.

Esofagita de reflux se poate produce nu numai prin materialul acid-peptic, ci și prin suc bilio-pancreatic, care reflueză în stomac, datorită disfuncției motorii, gastroduodenale, determinînd o esofagită alcalină.

Examenul radiologic pune în evidență anomalii esofagiene la mai mult de 3/4 din bolnavii cu SD, chiar și la cei care nu prezintă simptome subiective. Acest examen se efectuează cu pastă baritată atît în ortostatism, cît și în clinostatism (procubit și decubit) și în poziție Trendelenburg, manevra din urmă permițînd o mai bună evidențiere a refluxului gastroesofagian și, eventual, prezența unei hernii hiatale (1, 3).

Examenul radiologic cu dublu contrast poate aduce date suplimentare despre alterările mucoasei esofagiene.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, se poate folosi tehnica de spot-fluorografie, în cadrul căreia se efectuează 1—8 radiografii pe secundă, fiind posibilă și efectuarea unor teste farmacodinamice (prin folosirea de Mecholil sau de bariu acid), cu scopul de a evidenția alterările motorii incipiente (1). Cine-esofagografia cu strat subțire de bariu completează datele spot-fluorografiei.

Esofagul sclerodermic se caracterizează, din punct de vedere radiologic, prin hipotonie, care ajunge pînă la atonie, cu dilatație marcată a organului (prin pierderea capacității propulsive); această hipotonie importantă determină aspectul clasic de „tub de sticlă". Alte aspecte revelate de examenul radiologic sînt: refluxul gastroesofagian, hernia hiatală, eventualele stenoze, ce pot complica esofagita de reflux.

O importanță fundamentală în diagnosticul esofagopatiei sclerodermice are examenul electromanometric (17). Acest examen evidențiază atît un hipoperistaltism în cele 2/3 inferioare ale esofagului, cît și o hipotensiune și relaxare inadecvată a sfincterului esofagian inferior, chiar în cazul unor bolnavi asimptomatici. Această identificare a tulburărilor motorii esofagiene permite adoptarea unor măsuri terapeutice, prin care se poate preveni apariția esofagitei de reflux.

Examenul electromanometric se poate cupla cu studiul evacuării gastrice prin folosirea unei paste baritate radiomarcate și a unei gamma-camere, pentru evidențierea stazei gastrice și a refluxului duodenogastric.

Examenul pH-metric în general și pH-metria continuă, timp de 24 de ore, în special, permit obținerea unor informații utile asupra suferințelor esofagului, mai ales asupra refluxului gastroesofagian, care duc la instituirea unor măsuri terapeutice cu viziune patogenică.

Endoscopia este valoroasă pentru semnalarea prezenței și evaluarea tipului complicațiilor refluxului gastroesofagian: esofagita și stenoza.

Studiul macroscopic se completează întotdeauna cu studiul histologic, efectuat pe cel puțin patru biopsii, prelevate din zone patologice și din zone aparent indemne, situate la 2—5 cm deasupra liniei de demarcație dintre mucoasa esofagiană și cea gastrică.

Studiul histologic al mucoasei esofagiene evidențiază, în cazul unor bolnavi cu SD, înlocuirea epiteliului scuamos stratificat, normal, al esofagului, cu un epiteliu columnar, ceea ce constituie așa-zisa anomalie Barrett (11).

Recent, s-a semnalat faptul că, la bolnavii cu SD, pe fondul anomaliei Barrett se poate dezvolta un adenocarcinom nediferențiat (43).

Dezvoltarea epiteliului columnar numai la unii bolnavi cu SD ține probabil de intensitatea deosebită și de durata prelungită a refluxului gastroesofagian. Deci, o parte din bolnavii cu SD prezintă un risc crescut de apariție a acestei leziuni esofagiene precanceroase, de unde necesitatea adoptării unor măsuri terapeutice energice anti-reflux și a urmăririi lor atente prin esofagoscopie anuală.

S-au semnalat și cazuri de carcinom esofagian cu celule diferențiate scuamoase asociat sclerodermiei, dar raritatea acestei asociații nu permite stabilirea relației dintre sclerodermie și cancerul esofagian, așa cum este cunoscută relația dermatomiozită-cancer (70).

Afectarea intestinului subțire și gros. În afara afectării esofagului, care este cea mai frecventă și mai importantă localizare digestivă a SD, mai trebuie amintită interesarea intestinului subțire, care se manifestă prin hipomotilitatea duodenojejunală și prin malabsorbția concomitentă (aceasta din

Scanned with OKEN Scanner

urmă este datorată — cel puțin în parte — creșterii bacteriene în exces, în intestinul dilatat și aton) (28).

Ca și localizarea esofagiană, sclerodermia intestinului subțire poate surveni în absența leziunilor cutanate (ce pot apărea mult mai tîrziu), punînd dificile probleme de diagnostic: pare a fi justificată semnalarea a ceea ce s-a descris ca „scleroză sistemică fără sclerodermie" (37, 53). M. Giordano și colab. (24), preocupați de această problemă, au formulat unele criterii ce permit diagnosticul sclerozei sistemice în lipsa manifestărilor cutanate, aspect care are, după părerea noastră, o mare importanță teoretică și practică.

Malabsorbția trebuie suspectată la orice pacient cu sclerodermie ce prezintă diaree, uneori cu aspectul de steatoree, și care scade în greutate.

Hipotonia intestinului subțire poate fi, în unele cazuri, deosebit de marcată, ducînd la ileus, cu simptomele ocluziei intestinale (53). S-au semnalat și cazuri de ileus prin volvulus de intestin subțire (28).

Le Parco J.C. și colab. (36) au prezentat un bolnav care, pe lîngă o importantă hipomotilitate gastrointestinală, avea și un sindrom de malabsorbție, suferința digestivă precedînd apariția manifestărilor cutanate ale SD.

Modificările radiologice ale intestinului subțire, întîlnite la 56% din bolnavii cu SD, constau în tranzit încetinit și în dilatații de diferite grade, interesînd în primul rînd segmentele III și IV ale duodenului.

Malabsorbția poate fi obiectivată prin dozarea grăsimilor din fecale și prin unele teste de absorbție, cum este testul cu xiloză sau determinarea absorbției proteinelor.

La nivelul colonului, ca urmare a hipotrofiei musculare, apar pseudodiverticuli, cu localizare mai frecventă pe marginea antimezenterică a colonului transvers (4).

În afara ileusului, amintit mai sus, s-au mai semnalat și alte complicații ale afectării intestinului subțire și gros la bolnavii cu SD, cum ar fi perforația intestinală, cu peritonită generalizată, majoritatea cazurilor avînd un sfîrșit letal (7, 49).

Ipoteza existenței, în SD a enteropatiei cu pierdere de proteine nu a fost confirmată (42).

Alte manifestări digestive asociate SD. În afara interesării frecvente a tubului digestiv, în primul rînd a esofagului, în cazul bolnavilor cu SD au fost descrise și alte asocieri morbide din sfera aparatului digestiv.

Astfel, Reynolds (50) a descris asocierea SD cu ciroza biliară primitivă, cu fenomenul Raynaud și cu teleangiectazii, asociere ce constituie un sindrom ce-i poartă numele.

Ulterior, Youinou P. și colab. (72) și Godeau P. și colab. (25) au descris asocierea SD cu o hepatopatie (mai frecvent de tipul cirozei biliare) și cu un sindrom Gougerot-Sjögren, asociere ce permite unele speculații privind existența unui mecanism autoimun comun.

Tratamentul afectărilor tubului digestiv la bolnavii cu sclerodermie este diferențiat, în funcție de localizare. Astfel, în esofagopatia sclerodermică se urmărește în primul rînd combaterea refluxului gastroesofagian, ce poate duce la esofagită și stenoze. Pentru prevenirea acestor complicații, se recomandă unele măsuri igieno-dietetice (evitarea poziției de decubit după mese, servirea mesei de seară cu 4 ore înaintea orei de culcare, ridicarea capului patului cu 15—20 cm) și unele medicamente care stimulează tonusul sfincterului esofagian inferior, favorizînd în același timp evacuarea stomacu-

Scanned with OKEN Scanner

lui (metoclopramidă) sau care reduc agresivitatea sucului gastric (antiacide și antisecretorii, de tipul cimetidinei și ranitidinei); această din urmă substanță are și avantajul de a mări tonusul sincterului esofagian inferior (1); se poate încerca o reparare a leziunilor esofagiene prin administrarea de carbenoxolonă.

Pentru stenozele esofagiene strînse, se pot folosi dilatațiile instrumentale.

În cazul unor bolnavi pot fi avute în vedere intervențiile chirurgicale, atît pentru îndepărtarea stenozelor, cît și pentru corectarea insuficienței sfincterului esofagian inferior.

Afectarea intestinului subțire, însoțită de malabsorbție, determinată — cel puțin în parte — de exacerbarea florei bacteriene, beneficiază de tratamentul antibiotic administrat intermitent și schimbarea antibioticului, pentru a evita selecționarea unei flore rezistente (37). Ileusul dinamic necesită introducerea unei sonde, cu decompresie prin aspirație continuă.

Manifestările pulmonare

Afectarea pulmonară în sclerodermia difuză se află pe locul patru, în ordinea frecvenței (după piele, vase periferice și esofag), și pe locul doi, după rinichi, în rîndul cauzelor de deces prin această boală (37).

Inițial, manifestările respiratorii ale SD au fost puse numai pe seama diminuării mișcărilor toracelui, limitate de afectarea pielii de pe trunchi.

Murphy (citat de Taormina — 65) a fost primul care a corelat manifestările respiratorii cu fibroza sclerodermică. Noi înșine, împreună cu Stoichiță S. (60), am fost preocupați de tulburările respiratorii ale bolnavilor cu SD.

Într-adevăr, cea mai frecventă leziune din sclerodermie este fibroza interstițială, demonstrată necroptic la 74—80% din cazuri (15, 54).

În afara acestei determinări pulmonare în SD se mai descriu pleurezia, întîlnită foarte rar și ușor de diagnosticat, și hipertensiunea pulmonară, care poate coexista sau nu cu fibroza. Ea se datorează unor modificări vasculare, care constau în hiperplazia tunicii medii și a intimei tuturor arterelor pulmonare. Young R.H. și colab. (73) au insistat asupra faptului că printre bolnavii cu SD există unii la care pe prim plan stau aceste modificări vasculare; evoluția clinică este cea a unei insuficiențe respiratorii progresive, cu hipertensiune pulmonară severă, care duce la deces. Astfel de cazuri formează o entitate clinicopatologică distinctă, de hipertensiune pulmonară malignă, comparabilă cu hipertensiunea arterială sistemică malignă determinată de nefropatia sclerodermică, entitate mai bine cunoscută.

În mod obișnuit, simptomatologia clinică a afectării pulmonare la bolnavii cu SD este reprezentată de dispneea de efort, tuse cronică, însoțită de expectorație (cînd se adaugă suprainfecția), cianoză, eventual dureri pleurale, răgușeală, febră, hemoptizii (47).

Mulți bolnavi, deși au fibroză pulmonară severă, pot fi timp îndelungat asimptomatici, deoarece își restrîng activitatea fizică.

La examenul fizic se constată raluri bronșice și frecături pleurale (dacă există exsudat pleural); ca semne de hipertensiune pulmonară se poate decela un suflu sistolic în focarul pulmonarei, datorit dilatării arterei pulmonare;

Scanned with OKEN Scanner

se constată, de asemenea, o accentuare și o dedublare fixă a zgomotului II în același focar.

Imaginile radiologice au fost clasificate în trei grupe: 1) fibroză extensivă sau nodulară, predominant bazală; 2) formațiuni chistice, vizibile mai ales la baze și în regiunile paravertebrale; 3) infiltrate cu focare dense, legate de suprainfecție. La unii bolnavi poate apărea și aspectul de „fagure de miere" *(honey combing)*.

Probele funcționale respiratorii evidențiază insuficiența respiratorie de tip restrictiv pur și alterarea difuziunii (33, 47).

Se constată o scădere a capacității vitale și a volumului respirator de rezervă, creșterea volumului rezidual și diminuarea — aproape constantă — a capacității de difuziune (prin diminuarea patului capilar pulmonar și prin îngroșarea septurilor alveolare). Scăderea capacității de difuziune a oxidului de carbon se constată în cazul unor bolnavi cu SD chiar în lipsa tulburărilor ventilatorii și a semnelor radiologice de fibroză interstițială.

Studii dinamice, efectuate pe perioade lungi de timp, au arătat că între diminuarea capacității de difuziune și alterarea testelor ventilatorii nu există un paralelism perfect. Capacitatea de difuziune reflectă în primul rînd fluxul capilar sanguin pulmonar; scăderea rapidă a capacității de difuziune poate reflecta vasculopatia pulmonară progresivă. Dacă aceasta precedă fibroza sau domină modificările anatomopatologice, capacitatea de difuziune este scăzută iar unele teste de ventilație (capacitatea vitală forțată) sînt încă normale. La bolnavii la care ambii parametri sînt scăzuți concomitent, este vorba de expresia ambelor modificări (fibroză interstițială progresivă și alterări vasculare pulmonare).

Hipertensiunea pulmonară este secundară bolii pulmonare și are efecte majore asupra inimii. Așa cum am menționat, afectarea arteriolară și arterială pulmonară este cauza principală a hipertensiunii pulmonare (73). Inițial s-a crezut că hipertensiunea pulmonară se datorează mai ales fibrozei pulmonare interstițiale, dar astăzi i se atribuie drept cauză majoră boala obliterantă vasculară, deși ambele pot coexista, în majoritatea cazurilor.

Clinic, se manifestă sub formă de dispnee, care evoluează progresiv către insuficiență respiratorie sau insuficiență ventriculară dreaptă severă.

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare poate fi pus ușor prin examen clinic, radiografie pulmonară, electrocardiogramă, ecocardiogramă și determinarea capacității de difuziune a oxidului de carbon (68). Există o corelație strînsă între simptomatologia clinică și datele cateterismului cînd hipertensiunea pulmonară este manifestată, dar nu în cazurile medii.

Schneider P.D. (55) apreciază că evoluția afectării pulmonare din SD este de o mare variabilitate individuală a parametrilor funcționali, stabilitatea unora dintre ei fiind posibilă pentru perioade lungi de timp; totodată el subliniază rolul negativ al fumatului în deteriorarea testelor funcționale respiratorii la bolnavii cu SD.

Cercetînd parametrii indicatori de sindrom obstructiv la bolnavii cu SD, Bjerke R.D. și colab. (5) au raportat modificarea lor numai la subiecții fumători; ei susțin că fibroza interstițială difuză din SD nu duce la obstrucție funcțională a căilor aeriene periferice.

Din punct de vedere anatomopatologic, principalele modificări ale plămînului sclerodermic sînt fibroza peribronșică și cea alveolară interstițială

difuză. În unele cazuri, pereții alveolari sînt numai îngroșați, alteori se produce degenerarea și ruptura septurilor, care determină formarea unor cavități chistice și a unor arii de emfizem bulos (37).

La nivelul pereților arteriolelor pulmonare se descrie îngroșarea intimală (54) și — mai ales în cazurile cu sindrom CREST — scleroza extensivă a arterelor pulmonare mici.

La necropsie a fost găsită și fibroză pleurală, în cazuri în care nu a fost suspectat clinic exsudatul pleural în cursul evoluției bolii.

În unele studii, citate de Rappoport și colab. (48), s-a descris la bolnavii cu SD o incidență mai mare decît la martori a cancerului bronhopulmonar, în special a celui bronșiolo-alveolar.

Deosebit de interesantă este asocierea sclerodermie — silicoză, semnalată în urmă cu aproape 30 de ani de Erasmus L.D. (citat de Devulder B. și colab. — 18). Acest autor a publicat în 1957 un studiu comparativ asupra frecvenței SD la minerii din regiunea Witwaterssand (Africa de Sud), față de subiecții fără expunere profesională la praf, spitalizați, într-o perioadă de 5 ani; s-au găsit 16 cazuri de SD la 8 000 mineri (6 din cei 16 aveau și semne radiologice de silicoză) și un singur caz de SD la 25 000 bărbați și 9 SD la 27 000 femei fără expunere la praf.

Un studiu ulterior al lui Rodnan G.P. (citat de Devulder B. — 18), efectuat pe 60 de bărbați cu SD, a arătat că 26 din ei aveau expunere prelungită la pulbere de siliciu, 16 fiind mineri în mine de cărbune și 8 din aceștia cu semne radiologice de silicoză.

Pentru unii autori, asocierea silicoză — SD ar fi comparabilă cu aceea de silicoză — poliartrită reumatoidă (sindromul Caplan).

Sindromul Erasmus nu prezintă particularități deosebite din punct de vedere semiologic, dar evoluția sa este rapid defavorabilă — către insuficiență respiratorie și cord pulmonar cronic.

Din punct de vedere al ipotezelor patogenice, se afirmă că țesutul pulmonar, distrus sub acțiunea cristalelor de siliciu, constituie punctul de plecare al unor reacții autoimune. Se susține că siliciul, după o scurtă activare a activității limfocitare, deprimă reacțiile imunitare, mai ales pe cele ale imunității întîrziate, mediată celular. Deprimarea imunității celulare ar favoriza dezvoltarea reacțiilor umorale autoimune, dar și izbucnirea unor infecții torpide, micobacteriene și cu alți agenți patogeni, surse de reacții granulomatoase și de fibroză. Inducția acestei reacții autoimune și formarea de complexe imune circulante ar putea apoi, pe un teren particular, evidențiabil poate prin studiul grupelor tisulare de antigenicitate, să declanșeze sau să agraveze o colagenoză — poliartrită reumatoidă sau SD.

Este invocată și activitatea citotoxică directă a particulelor de siliciu, prin eliberarea de către macrofage — în cursul citolizei — a factorului de stimulare fibroblastică, ce ar induce sinteza de colagen de către fibroblaste.

În ceea ce privește profilaxia și tratamentul manifestărilor pulmonare ale SD, putem afirma că este necesară, la bolnavii cu SD, evitarea fumatului și a atmosferei cu pulberi; este deosebit de important, de asemenea, tratamentul intens al infecțiilor respiratorii.

Pentru tratamentul propriu-zis, se recomandă corticoterapia, în cazul bolnavilor care au o fibroză interstițială pulmonară incipientă și care nu prezintă contraindicații (cum ar fi, de exemplu, coexistența afectării renale). Nu există certitudini privind eficacitatea, din punctul de vedere al determi-

Scanned with OKEN Scanner

nărilor pulmonare, unor tratamente folosite în ultimii ani, de tipul colchicinei și D-penicilaminei, deși acestea par a fi justificate, teoretic, pentru efectul lor de a inhiba dezvoltarea fibroblastelor și proliferarea fibrelor de colagen. În ciuda mecanismelor autoimune, implicate în producerea manifestărilor pulmonare ale SD, nu există studii care să ateste eficacitatea — la acești bolnavi — a medicamentelor cu efect imunosupresiv (azatioprină, ciclofosfamidă).

Manifestările cardiace

Afectarea cardiacă survine în SD în 50—75% din cazuri (pe baza datelor necroptice), dar foarte des bolnavii cu SD nu au manifestări clinice corespunzătoare acestei afectări (30). Întrucît cordul bolnavilor cu SD poate suferi din cauza urmărilor afectării pulmonare și renale, studiile efectuate au întîmpinat unele dificultăți în separarea determinărilor cardiace directe (primare) de cele indirecte (secundare).

Inima a fost recunoscută drept organ țintă al SD numai după apariția monografiei lui Weiss și colab. [citați de Botstein G.R. (8) și de Le Roy E.C. (37)]; ei au arătat că, din punct de vedere clinic, bolnavii cu SD au prezentat insuficiență cardiacă congestivă, cardiomegalie, anomalii ECG și moarte subită, iar la examenul necroptic, efectuat în 2 cazuri, au constatat o fibroză miocardică, ce diferă de cea întîlnită în boala aterosclerotică; autorii au considerat aceste manifestări ca expresie a unei tulburări fibrotice primare a inimii, similară cu cea întîlnită în alte organe la bolnavii cu SD.

Din punct de vedere clinic, deosebim afectarea pericardului, ca și cea a miocardului și a țesutului de conducere.

Afectarea pericardului este, de obicei, din punct de vedere clinic, silențioasă și benignă. Ea se manifestă clinic la 5—10% din bolnavii cu SD, se decelează ecocardiografic la 41% din bolnavi (57), iar la examenul necrotic se evidențiază la 33—72% [în 53% din cazuri, în studiul lui D'Angelo W.A. și colab. (15)].

Clinic, pericardita se manifestă de obicei prin debut insidios, cu dispnee, cu sau fără semne de tamponadă; mai rar debutul este acut, cu dureri de tip pleural, febră, dispnee și frecătură pericardică. Revărsatul pleural este de regulă redus cantitativ. Lichidul pericardic, care este de tip exsudat, nu conține anticorpi sau complexe imune, iar complementul nu prezintă valori scăzute, așa cum se întîmplă în alte colagenoze (lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă).

Afectarea pericardică nu întunecă prognosticul bolnavilor cu SD; totuși, într-un studiu (citat de Botstein G.R. — 8), 55% din bolnavii cu pericardită cronică și insuficiență cardiacă congestivă au dezvoltat insuficiență renală și au murit în decurs de aproximativ 6 luni.

Tratamentul pericarditei acute constă în administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene sau de hormoni corticoizi, în cazurile refractare; în cazurile cronice, poate fi necesară intervenția chirurgicală.

Afectarea miocardului și a țesutului de conducere este relativ greu de apreciat din punct de vedere clinic, întrucît simptomele cardiomiopatiei sclerodermice (dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, oboseală, edeme) sînt similare celor produse de fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară și hipertensiunea arterială (8).

Scanned with OKEN Scanner

Debutul simptomelor cardiace poate fi uneori insidios, alteori dramatic, exprimat prin moarte subită.

Clinic, afectarea miocardului în SD poate îmbrăca forma cardiomiopatiei congestive, dar uneori poate fi restrictivă. În 20—30% din cazuri, boala miocardică poate preceda afectarea pielii. Simptomatologia poate fi de insuficiență cardiacă stîngă, insuficiență cardiacă dreaptă, sincopă și moarte subită.

Deosebit de frecvente sînt aritmiile, identificate prin examen ECG și traduse clinic prin palpitații, sincope (de tipul sindromului Adams-Stokes) sau moarte subită. În cazul unor bolnavi, afectarea miocardică în cadrul SD se poate manifesta printr-o tahicardie paroxistică ventriculară.

Clinic, nu au fost descrise decît rareori valvulopatii la bolnavii cu SD, dar unele studii necroptice au identificat mici anomalii valvulare.

La examenul fizic, bolnavii cu SD și afectare miocardică prezintă: cardiomegalie, ritm de galop, suflu sistolic la vîrf, diminuarea intensității zgomotelor cardiace; aprecierea edemelor este îngreunată de prezența indurării tegumentelor.

Examenul radiologic poate arăta, la bolnavii cu SD și afectare miocardică, o cardiomegalie (raport cardio-toracic $>0,5$, în absența pericarditei).

Examenul ECG poate evidenția diverse tulburări de ritm (extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară fibrilație atrială, flutter atrial, bradicardie sinusală, extrasistole atriale, tahicardie sinusală), tulburări de conducere (bloc atrioventricular de gradul I, II sau III, bloc de ramură stîngă sau dreaptă), morfologie anormală (hipertrofie ventriculară stîngă sau dreaptă, unde P mari, voltaj redus, repolarizare anormală) (8).

Anomaliile ECG, întîlnite la 8—37% dintre bolnavii asimptomatici cu SD, cresc ca frecvență la 32—63% atunci cînd se realizează monitorizarea de 24 de ore (Holter). Prin cateterism cardiac și studii de electrofiziologie, pot fi puse în evidență și alte anomalii funcționale (ale nodulului sinusal, atriilor și nodulului atrioventricular), mărind proporția bolnavilor cu SD care au anomalii ECG (52).

Ecocardiografia evidențiază, pe lîngă prezența pericarditei, unele modificări ale miocardului; astfel, s-a semnalat îngroșarea peretelui ventriculului stîng, în absența hipertensiunii arteriale.

La bolnavii cu hipertensiune pulmonară, diagnosticată prin cateterism cardiac, s-au găsit: dilatație a ventriculului drept, mărire a atriului drept, hipertrofie asimetrică a septului interventricular, mișcări septale paradoxale și diminuarea undei „a" a traseului valvei pulmonare (57). Rareori s-a identificat un prolaps al valvei mitrale (27).

Cateterismul cardiac nu are mare utilitate pentru diagnosticul afectării cardiace în SD. El poate revela cardiomiopatia congestivă biventriculară.

Angiografia coronariană arată artere coronare normale.

Recent, Kahan A, și colab. (32), măsurînd debitul sanguin în sinusul coronarian înainte și după administrarea unei substanțe coronarodilatatoare (dipiridamol), au arătat la bolnavii cu SD o scădere a rezervei coronariene, pe care o pun pe seama afectării vaselor mici (care nu sînt vizualizate prin coronarografie selectivă), ca urmare a activității fibroblastice excesive, caracteristică acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

Follansbee W.P. și colab. (21), efectuind atît scintigrafii miocardice cu Thaliu 201, în repaus și la efort, cît și ventriculografie izotopică, cu determinarea fracției de ejecție a fiecărui ventricul (de asemenea în repaus și la efort) au observat modificări patologice la 77% dintre bolnavii cu SD cercetați, în lipsa, la mulți dintre ei, a unor manifestări clinice evidente.

Blétry O. și colab. (6) au raportat alterări constante ale parametrilor diastolici, cu alungirea timpului de relaxare totală diastolică la toți bolnavii cu fibroză miocardică în cadrul SD, studiați fono-mecanografic.

Leziunile anatomopatologice din cardiopatia sclerodermică în afara pericarditei, care nu are trăsături specifice, sînt cele de la nivelul miocardului și — în mai mică măsură — cele ale valvulelor.

În miocard, aspectele anatomopatologice majore sînt fibroza și *contraction band necrosis*. Fibroza diferă de aceea din ateroscleroza coronariană prin afectarea dominantă subendocardică (teritoriu cruțat în mod obișnuit de boala coronariană), lipsa de legătură cu vasele coronare, lipsa predominanței în ventriculul stîng, absența depozitelor de hemosiderină.

Necroza miocardică în bandă *(contraction band necrosis)* constituie un aspect histologic caracteristic pentru SD, descris în 1968 sub numele de „degenerescență miofibrilară" sau „necroză accelerată".

La bolnavii cu SD s-a descris o fibroză extensivă și o degenerare a sistemului de conducere, care este responsabilă de marea varietate a tulburărilor de ritm și de conducere.

După Goldman A.P. și Kotler M.N. (26), afectarea valvulară nu are semnificație clinică, dar s-au găsit îngroșări ale valvulelor și vegetații verucoase. Pe baza experienței proprii și a datelor din literatură, Blétry O. și colab. (6) apreciază că balonizările mitralei se pot întîlni în SD și consideră această afecțiune printre cauzele rare ale prolapsului de valvă mitrală.

În ceea ce privește patogenia miocardiopatiei din SD, Bulkley B. și colab. (9) și Alexander E. și colab. (2) au susținut că fenomenul Raynaud, care se produce și la nivelul vaselor profunde (inclusiv al coronarelor), nu numai la nivelul celor superficiale, are importanță pentru afectarea miocardului, prin intermediul reperfuziei intermitente, din care rezultă necroza în bandă și fibroza parcelară difuză de înlocuire. Anomaliile funcționale (fenomenul Raynaud), la care se adaugă cele structurale, ale arterelor coronare intramurale, pot fi strîns legate de distrugerea endoteliului vascular.

În serul bolnavilor cu SD au fost evidențiate atît o activitate citotoxică specifică pentru celulele endoteliale (31), cît și o substanță ce stimulează dezvoltarea fibroblaștilor (40); în SD, leziunea endotelială a vaselor mici poate determina o creștere a permeabilității vasculare cu exsudarea proteinelor plasmatice în interstițiu (inclusiv a mitogenului amintit mai sus), rezultînd o stimulare a colagenului fibroblastic (8).

Din punct de vedere terapeutic, pentru a preveni și a trata miocardiopatia sclerodermică, este necesară evitarea factorilor ce declanșează fenomenul Raynaud (în special frigul) și administrarea de medicamente vasodilatatoare și simpaticolitice: nitroglicerina, alfametildopa, guanetidină, rezerpină. Recent sînt folosiți blocanții ionilor de calciu (nifedipină, verapamil), care s-au dovedit a fi activi în combaterea spasmului coronarian (29).

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că sistemul renină-angiotensină-aldosteron răspunde extrem de intens la testul presor la rece, în SD, justifică utilizarea — la acești bolnavi — a unui inhibitor al enzimei de conversie, de tipul captoprilului, asupra căruia vom reveni cînd vom vorbi despre tratamentul hipertensiunii arteriale la bolnavii cu nefropatie sclerodermică.

Manifestările renale

Nefropatia din SD constituie cauza majoră de deces în această afecțiune (18,53). În seria raportată de Cannon J.P. și colab. (12,13) boala renală a reprezentat cauza a 42% din decese, față de 17% decese prin insuficiență respiratorie, 15% prin afectare cardiacă și respectiv 15% prin afectarea tubului digestiv.

Semnele de insuficiență renală apar de obicei tardiv în evoluția SD și numai excepțional se găsesc la debut. Datele necroptice arată leziuni renale la peste 80% din cazuri (37).

Macroscopic, dimensiunile rinichilor sînt normale sau puțin diminuate.

Microscopic, leziunile caracteristice sînt cele vasculare, la nivelul arterelor de calibru mediu și mic și al arteriolelor, cu respectarea teritoriului venos și venular. De asemenea, arterele interlobare și arcuate sînt normale. Segmentul proximal al arterelor interlobulare poate prezenta o îngroșare concentrică a intimei prin supraîncărcarea substanței fundamentale cu mucopolizaharide.

Limitarea elastică internă este în general intactă. Se remarcă o fibroză adventiceală, care obliterează capilarele sanguine și vasele limfatice periarteriale.

Arterele interlobulare, în segmentul lor terminal, prezintă o diminuare a lumenului, ca și arteriolele preglomerulare. Se remarcă necroza fibrinoidă a intimei și mediei, asociată uneori cu proliferare, degenerescență a fibrelor musculare netede ale mediei sau trombi fibrinoși. Aceste leziuni vasculare sînt observate în zona corticală a rinichiului, respectînd medulara și zona juxtamedulară a corticalei (51).

Leziunile glomerulare se caracterizează prin retracția ischemică a flocusului la polul vascular, glomerul putînd ajunge pînă la hialinoză completă. La nivelul flocusului se poate produce necroză fibrinoidă segmentară, uneori asociată cu trombi fibrinoși, consecință a coagulării intravasculare locale. Membrana bazală glomerulară, plicaturată și îngroșată, realizează pe alocuri aspectul de ansă în tirbușon *(wire-loop)*. În unele cazuri există proliferare mezangială, cu aspect de glomerulonefrită membranoproliferativă.

Aparatul justaglomerular poate fi uneori hiperplaziat. Leziunile tubulare constau în atrofie și necroză și se găsesc mai ales în tubii proximali.

În focarele infarctizate se descriu leziuni interstițiale inflamatorii cu reacție fibroasă localizată, secundară.

Studiile ultrastructurale au pus în evidență aplatizarea localizată a pedicelelor, hiperplazia matricei mezangiale, îngroșarea nodulară sau liniară a membranei bazale glomerulare.

În celulele endoteliale din arterele preglomerulare, în capilarele flocusului și în cele ale interstițiului renal s-au evidențiat, în unele studii

Scanned with OKEN Scanner

morfologice, incluzii microtubulare, care au o compoziție și o structură asemănătoare cu nucleocapsida unor mixo- și paramixovirusuri. Astfel de incluzii s-au descris și în endoteliul vaselor mici cutanate și s-au găsit și în lupusul eritematos diseminat și în polimiozită (19, 74).

Studii prin imunofluorescență au arătat depunere de fibrinogen și de imunoglobuline, în special IgM, în zonele necrotice ale segmentului distal al arterelor interlobulare; sînt și unele semnalări despre existența anticorpilor antinucleari în pereții arterelor interlobulare și în capilarele mezangiale (34, 35, 46, 71).

Nefropatia sclerodermică este de obicei latentă clinic o perioadă lungă de timp, dar există anomalii funcționale renale și leziuni histologice pe materialul bioptic (10, 56).

Explorarea funcțională renală arată diminuarea fluxului sanguin renal și scăderea fluxului cortical extern, filtratul glomerular avînd multă vreme valori normale. Acest fapt se interpretează drept consecință a spasmului arteriolelor aferente.

Leziunile vasculare renale pot fi prezente și la bolnavii normotensivi, la care există, totuși, un răspuns anormal al activității reninei plasmatice la testul presor la rece (34, 51).

Mecanismul acestui răspuns anormal poate consta în faptul că diminuarea diametrului arteriolelor renale face ca presiunea de destindere să descrească, iar cînd se adaugă un stimul vasoconstrictor (frigul) arteriolele se colabează și fluxul sanguin se oprește. Prin scăderea fluxului sanguin cortical extern, unii nefroni devin ischemici și eliberează renină. Se discută și despre existența fenomenului Raynaud renal.

Într-o treime din cazuri, nefropatia sclerodermică evoluează cu hipertensiunea arterială și în 10% din cazuri apare insuficiența renală acută (12, 39). Aceasta are deseori un sfîrșit letal, evoluînd cu anemie hemolitică microangiopatică și coagulare intravasculară diseminată.

Le Roy E.C. (37) descrie două faze ale sclerodermiei renale:

a) leziuni arteriale lent progresive, caracterizate prin proliferare intimală, îngroșare a mediei și fibroză adventiceală a arterelor interlobulare, care pot evolua nedecelate clinic, pînă cînd reducerea marcată a fluxului renal începe să afecteze funcția glomerulară;

b) scăderea brutală a filtratului glomerular, determinată de un factor declanșator, ca: o hemoragie, o intervenție chirurgicală, deshidratare, diureză masivă, elemente ce duc la scăderea volumului sanguin; printre cauzele crizei sclerodermice s-a mai semnalat corticoterapia.

Un studiu recent (58) a ajuns la concluzia că pot fi identificați unii factori a căror prezență poate fi considerată ca un mare risc de apariție a crizei sclerodermice renale; aceștia sînt: progresiunea rapidă și precoce a leziunilor cutanate, anemia, pericardita și insuficiența cardiacă congestivă.

Criza sclerodermică renală se caracterizează prin hipertensiune arterială severă și insuficiență renală rapid progresivă (67). Binefrectomia, urmată de transplant renal și hemodializă cronică reprezintă alternativele terapeutice ale acestor cazuri (35).

Există însă și rezultate favorabile prin tratamentul cu captopril, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensiei (41, 66), sau prin terapie

Scanned with OKEN Scanner

antihipertensivă intensivă, prin asocierea de doze mari de propranolol, metildopa, guanetidiană, hidralazină şi diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic) şi perioade scurte de hemodializă (44, 69).

Blocarea enzimei de conversie a angiotensinei are avantajul de a produce şi o acumulare de bradikinină, mediator vasodilatator, care în mod normal este degradată de enzime de conversie şi care are efect antihipertensiv.

Grefa renală a fost practicată cu rezultate bune în cîteva cazuri de SD, dar s-a semnalat şi apariţia procesului sclerodermic la rinichiul grefat (71).

Bibliografie

1. ABBATI A., ANDRIERI D., BALLARDINI R. — Scleroderma e alterazioni esofagee. Fisiopatologia clinica dell'esofagopatia sclerodermica, Giorn. Ital. Derm. Vener., 1984, 119, 236.
2. ALEXANDER E., FIRESTEIN G.S., LEITL G. — Scleroderma heart disease: evidence for cold-induced abnormalities of myocardial function and perfusion, Arthritis Rheum., 1981, 24, 4, suppl. S. 58 (Abstr.).
3. ALTOMARE G.F., ALLARA A., PIGATTO D.P. — Sclerodermia e alterazioni esofagee: trattamento e controlli strumentali, Giorn. Ital. Derm. Vener., 1984, 119, 263.
4. BERK R.N. — Scleroderma of the gastrointestinal tract, Amer. J. Gastroent., 1974, 3, 226.
5. BJERKE R.D., TASHKIN D.P., CLEMENTS P.J. CHOPRA S.C., GONG H., BEIN M. — Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS), Amer. J. Med., 1979, 66, 201.
6. BLÉTRY O., SCHEUBLE C., GUILLEVIN L., HERSON S., LÉVÈQUE D., TÉREAU Y., GODEAU P. — Manifestations cardiaques de la sclérodermie, Sem. Hôp. (Paris), 1980, 56, 1 901.
7. BLOCH F., PHAT V.N., CAMILLERI J.P., VAYSSAIRAT M., FIESSINGER J.N. şi colab. — Le côlon sclérodermique: à propos d'un cas associé une perforation, Gastroent. Clin. Biol., 1981, 5, 655.
8. BOTSTEIN G.R., LE ROY E.C. — Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma): Advances in clinical and pathological features, pathogenesis and new therapeutic approaches, Amer. Heart J., 1981, 102, 913.
9. BULKLEY B.Q., RIDOLFI R.L., SALYER W.R., HUTCHINS H.M. — Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction, Circulation, 1976, 53, 483.
10. CACQUET R. — Les atteintes rénales du lupus érythémateux et de la sclérodermie, Concours méd., 1978, 26, 4 413.
11. CAMERON A.J., PAYNE W.S. — Barrett's esophagus occuring as a complication of scleroderma, Mayo Clin. Proc., 1978, 53, 612.
12. CANNON P.J. — Medical management of renal scleroderma, New Engl. J. Med., 1978, 16, 886.
13. CANNON P.J., HASSAR M., CASE D.B., CASARELLA W.J. şi colab. — The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation, Medicine (Baltimore), 1974, 53, 1.
14. CARVELLI P., MATRONOLA V., RINALDI V.M., FALCETTI E., BUSI E. — L'apparato digerente nella sclerosi sistemica progressiva: aspetti diagnostici e problemi terapeutici, Clin. Ter., 1983, 105, 499.
15. D'ANGELO W.A., FRIES J.F., MASI A.T., SHULMAN L.E., Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). Am. J. Med., 1969, 46, 428.
16. DEGOS R. — Le prognotic et le traitement des sclérodermies, Rev. Prat., 1975, 25, 2 003.

Scanned with OKEN Scanner

Antigenele HLA în bolile reumatismale

DOINA ILINCA

În ultimii ani s-a remarcat un interes deosebit în ceea ce privește asocierea unor boli cu antigenele de histocompatibilitate din sistemul HLA. Inițial, asocierea s-a făcut pentru boli generate de un răspuns imun; ulterior, s-a constatat că există boli ce au o mai mare probabilitate să se producă la indivizi purtători de anumite configurații antigenice HLA.

Observații similare au fost efectuate și pentru alte sisteme genetice, cum ar fi grupele eritrocitare, dar asocierile cu sistemul HLA sînt mai pregnante.

Încă din 1964, Lilly descoperise că susceptibilitatea șoarecilor la leucemia virală este controlată de sistemul lor major de histocompatibilitate H-2.

Primele lucrări privind asocierea antigenelor HLA cu diverse boli datează din 1967, cînd s-au studiat antigenele de histocompatibilitate în boala Hodgkin și în leucemiile acute.

Studiul intensiv al acestor antigene începe în anul 1972 cu surprinzătoarea descoperire a asocierii între antigenul HLA-B8 și boala celiacă, ca și asocierea între HLA-B_{13} și psoriazis.

Interesul *Complexului Major de Histocompatibilitate* în reumatologie este bine stabilit, datorită descoperirii unei asocieri puternice între unele antigene HLA și diverse afecțiuni reumatologice, serie deschisă în anul 1973 de către Brewerton și Schlosstein prin descoperirea celei mai puternice asocieri între un antigen de histocompatibilitate și o boală: antigenul HLA-B_{27} și spondilita anchilozantă (SA).

O dată cu aceasta se poate spune că s-a deschis un capitol deosebit de interesant de imunoreumatologie, asocierile HLA-boală sugerînd o bază genetică de susceptibilitate la îmbolnăvire.

De fapt, o incidență familială a acestei boli fusese stabilită anterior de către Hersh (1950) și Bremer (1968), care au găsit într-un lot de 250 rude de gradul I ale bolnavilor cu SA o incidență de 4% a semnelor clinice și de 16% a sacroileitei demonstrată radiologic, față de o incidență în populație de 0,1—0,2%.

Studii făcute pe gemeni monovitelini au arătat, de asemenea, o predispoziție genetică pentru boală.

Astfel, pe 11 perechi de gemeni monovitelini, Mossron (1968) găsește o concordanță în 7 cazuri: boala a început la aceeași vîrstă, îmbrăcînd aceeași

formă și avînd aceeași evoluție, chiar dacă ei au fost separați timp de mai mulți ani și au dus existențe diferite.

Lucrări ulterioare au confirmat aceste studii și au arătat că multe boli reumatismale se grupează în jurul antigenului HLA-B_{27}: SA sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy (RFL), artrite reacționale cu germeni ca: yersinia și salmonella, reumatismul psoriazic cu atingere axială, poliartrită cronică juvenilă, artrita reumatismală seronegativă.

Cea mai mare parte din ele cum sînt: SA, sindromul RFL și artrita psoriazică comportă o atingere centrală, în timp ce poliartrita cronică juvenilă se caracterizează prin manifestări articulare periferice.

Mai mult, antigenul HLA-B_{27} este asociat cu manifestările articulare axiale, care se observă în cursul rectocolitelor hemoragice, a bolii Crohn și a psoriazisului. Asocierea lipsește însă cînd manifestările articulare sînt simple, periferice sau în forma fără atingere articulară. Introducerea pe scară largă a determinării antigenelor D/DR a dovedit că asocierea unor boli cu aceste antigene este mai puternica decît cea cu antigenele HLA-A, B, C și noi asociații au fost descrise.

Între afecțiunile reumatismale asociate cu antigenele D/DR citărm: poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat (LED), sindromul Sjögren, reumatismul articular acut.

Vom prezenta pe scurt cîteva noțiuni generale privind antigenele HLA.

Antigenele HLA sînt antigene de suprafață ale celulelor umane, care conferă individualitatea biologică a fiecărui organism, fiind foarte variabile de la un individ la altul. Ele reprezintă cel mai polimorf sistem genetic al omului.

Descrierea antigenelor HLA a beneficiat de prezența lor pe leucocite și trombocite, ceea ce a ușurat considerabil studiile serologice prin metode universale.

Considerate la început ca alloantigene leucocitare, analoage cu cele de pe eritrocite (de altfel s-au numit și grupe leucocitare), ele s-au dovedit curînd a fi răspîndite pe cele mai multe celule din organism, cu rol determinant în respingerea allografelor și deci numite antigene de histocompatibilitate.

Sistemul HLA nu constituie decît o parte dintr-un ansamblu genetic mai important, numit Complex Major de Histocompatibilitate (CMH), situat pe brațul scurt al perechii a șasea de cromozomi somatici și care pare să joace rol determinant în răspunsul imun (fig. 1). Recunoașterea antigenului, cooperarea celulară, fenomenele de autoimunitate sînt reglate în parte și de produșii sistemului de histocompatibilitate HLA.

CMH comportă mai multe locusuri care controlează expresia unor markeri enzimatici, markeri pe grupe sanguine eritrocitare, componente ale complementului, receptori de membrană ai limfocitelor B și antigenele HLA (tabelul I).

Sistemul HLA cuprinde mai multe locusuri, denumite în ordinea descoperirii lor: HLA-A, B, C, D, DR (D-related). Studii mai noi au reușit să identifice în regiunea D încă 3 locusuri: DP, DQ și DZ (încă în studiu) (Bodmer și Bodmer 1984).

Produșii genelor HLA-A, B, C sînt studiați prin metode serologice (antigene SD). Produșii locusului D sînt studiați prin tehnica culturii mixte limfocitare (antigene LD).

Scanned with OKEN Scanner

Produșii locusului HLA-DR sînt studiați prin metode serologice, dar asemănările lor funcționale cu antigenele HLA-D, împiedică asimilarea lor cu antigenele SD.

Se cunosc pînă în prezent peste 100 de antigene HLA (tabelul II).

Antigenele HLA-A, B, C se mai numesc antigene de histocompatibilitate de clasa I; antigenele HLA-D, DR, DQ, DP sînt antigene de histocompatibilitate de clasa a II-a.

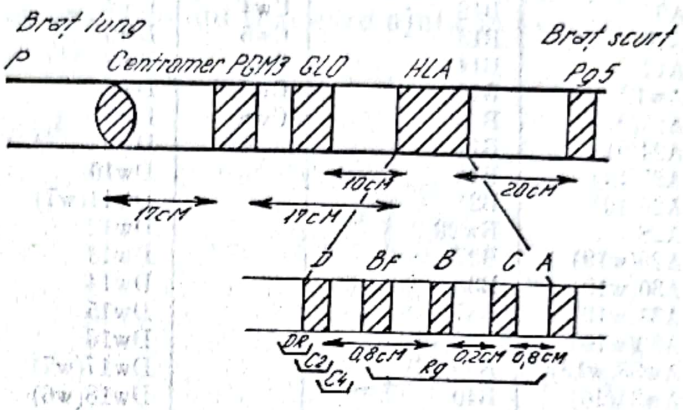


Fig. 1 — Reprezentarea schematică a perechii a 6-a de cromozomi somatici (Goudman și Salmon, 1980).

Fracțiunile de complement cartate în regiunea HLA au legături atît de strînse cu aceasta încît sînt considerate antigene de histocompatibilitate de clasa a III-a. Cartarea acestor factori în CMH este deosebit de importantă pentru rolul sistemului HLA, deoarece ei produc activarea fracțiunii C 3 a complementului, care este componenta centrală a cascadei complementului, avînd rol vital în faza efectoare a răspunsului imun (Dausset, 1984).

Ca *nomenclatură* se folosesc inițialele HLA (Human Leukocyte Antigens), urmate de litera ce indică locusul și cifra care dă specificitatea alelei (antigenului). În cazul antigenelor, care nu sînt bine definite, se folosește înaintea cifrei alelei, litera w (Workshop). Această restricție nu privește locusul C, care păstrează nomenclatura Cw pentru a nu se confunda cu fracțiunile de complement (tabelul II). În paranteză sînt trecute specificitățile HLA mai largi din care au fost desfăcute specificitățile mai înguste.

TABELUL I

SISTEMELE GENETICE DE PE CROMOZOMUL 6 SOMATIC

— markeri enzimatici	— fosfoglucomutaza eritrocitară (PGM3)
	— pepsinogenul urinar (Pg5)
	— glioxalaza eritrocitară (GLO)
	— indol fenol oxidaza tetramerică
	— enzima malică
— markeri de grup sanguin	— sistemul P
	— Sistemul Chido (Ch)
	— sistemul Rogers (Rg)
— fracțiuni de complement	— C_2
	— C_4
	— Factorul Bf sau B sau C_3 proactivator
— sistemul HLA	

TABELUL

LISTA COMPLETĂ A ANTIGENELOR HLA

HLA						
A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Cw1	Dw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	Cw2	Dw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Cw3	Dw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Cw4	Dw4	DR4		DPw4
A10	B13	Cw5	Dw5	DR5		DPw5
A11	B14	Cw6	Dw6	DRw6		DPw6
Aw19	B15	Cw7	Dw7	DR7		
A23(9)	B16	Cw8	Dw8	DRw8		
A24(9)	B17		Dw9	DRw9		
A25(10)	B18		Dw10	DRw10		
A26(10)	B21		Dw11(w7)	DRw11(5)		
A28	Bw22		Dw12	DRw12(5)		
A29(w19)	B27		Dw13	DRw13(w6)		
A30(w19)	B35		Dw14	DRw14(w6)		
A31(w19)	B37		Dw15			
A32(w19)	B38(16)		Dw16	DRw52		
Aw33(w19)	B39(16)		Dw17(w7)	DRw53		
Aw34(10)	B40		Dw18(w6)			
Aw36	Bw41		Dw14(w6)			
Aw43	Bw42	Bw42				
Aw66(10)	B44(12)					
Aw68(28)	B45(12)					
Aw69(28)	Bw46					
	Bw47					
	Bw48					
	B49(21)					
	Bw50(21)					
	B51(5)					
	Bw52(5)					
	Bw53					
	Bw54(w22)					
	Bw55(w22)					
	Bw56(w22)					
	Bw57(17)					
	Bw58(17)					
	Bw59					
	Bw60(40)					
	Bw61(40)					
	Bw62(15)					
	Bw63(15)					
	Bw64(14)					
	Bw65(14)					
	Bw67					
	Bw70					
	Bw71(w71)					
	Bw72(x70)					
	Bw73					
	Bw4					
	Bw6					

Răspîndire. Antigenele HLA-A, B, C sînt răspîndite pe toate celulele nucleate din organism, în timp ce antigenele HLA-D și DR se găsesc doar pe limfocite B, monocite/macrofage, spermatozoizi, celule precursoare din măduva osoasă, celule endoteliale, limfocite T activate cu mitogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Ca *structură*, antigenele HLA sînt glicoproteine care pot fi clasificate în 2 tipuri generale.

Antigenele de clasa I au în structură două lanțuri de aminoacizi: un lanț greu, cu greutate moleculară (GM) = 44 000 daltoni (d), cu 3 porțiuni: intracelulară, transmembranoasă și extracelulară (care dă specificitatea moleculei), de care se leagă necovalent un lanț ușor (GM-12 000)-beta 2 microglobulina, care nu este cartată pe cromozomul 6 și care ajută la exprimarea antigenității moleculei HLA (fig. 2).

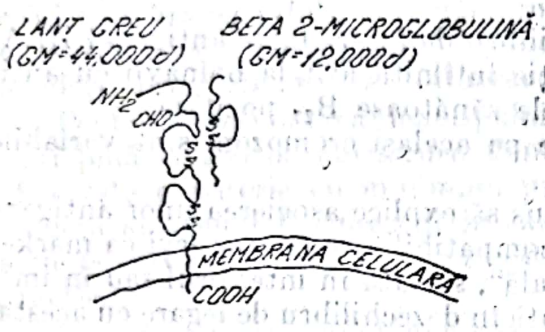


Fig. 2 — Structura antigenelor de clasa I (Strominger, 1980).

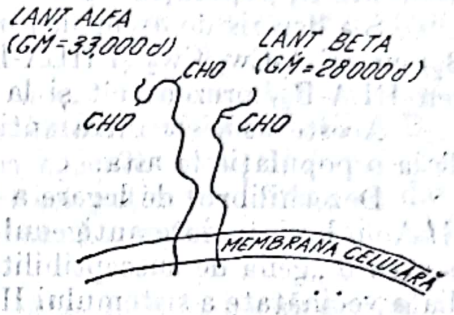


Fig. 3 — Structura antigenelor de clasa a II-a (Rodey, 1981).

Nu s-au observat diferențe de structură între antigenul HLA-B_{27} la persoane sănătoase față de bolnavi. Studii recente au evidențiat cel puțin pentru variante ale antigenului HLA-B_{27}. Antigenele de clasă a II-a sînt formate din lanțuri duble de glicoproteine cu GM de 33 000 daltoni (lanț alfa) și 28 000 (lanț beta). Lanțul alfa este constant în toate antigenele D/DR în timp ce beta este variabil și dă specificitatea (fig. 3).

Distribuția universală a antigenelor HLA-A, B, C dovedește și *funcția* lor probabilă. Se pare că aceste antigene au rol în autorecunoaștere; așa cum spune Dausset, ele reprezintă „cartea de identitate" a întregului organism. Autorecunoașterea este importantă deoarece doar cînd sistemul imun poate recunoaște antigenele proprii (self-ul), el este capabil să deceleze tot ce este străin în organism (non-self).

Se știe astăzi bine că celulele modificate de o infecție virală pot fi ușor distruse de limfocitele T. Aici intervine un fapt: limfocitele T vor distruge celulele infectate cu virus doar dacă ele au în comun cel puțin un antigen de clasa I (HLA-A,B,C).

Acesta este fenomenul de restricție imunologică, descris de Zinkernagel și Doherty în 1974, care este consecința recunoașterii în asociere a unui antigen cu moleculele proprii ale CMH.

Expresia limitată a antigenelor D/DR pe cîteva tipuri de celule imune, ca și structura lor asemănătoare cu imunoglobulinele presupune o serie de funcții ale acestor antigene: receptorii pentru antigene străine, mediază cooperarea celulară între diferite celule imune, controlează producția de anticorpi. Cooperarea celulară funcționează doar cînd celulele participante poartă pe ele cel puțin un antigen D/DR comun. Acesta este fenomenul de restricție imună a cooperării celulare sau restricția răspunsului imun.

Scanned with OKEN Scanner

Dezechilibrul de legare: (linkage disequilibrium). Pentru a putea înțelege mecanismul asocierii antigenelor HLA cu diferite boli, trebuie să definim această particularitate a sistemului HLA.

Ea constă în existența unor asociații genetice preferențiale între antigenele locusurilor de pe același cromozom. Astfel, apar cu o frecvență mai mare decît ne-am așteptat (asociații pozitive) următoarele haplotipuri:

HLA—A_1	B_8	Dw_3	DR_3	etc.
—A_3	B_7	Dw_2	DR_2	

frecvente în populația albă.

S-a descris de asemenea un dezechilibru de legare între antigenul HLA-B_{27} cu HLA-Cw_1/Cw_2 și HLA-Dw_1, relație întîlnită atît la bolnavii cu antigen HLA-B_{27} prezent cît și la persoanele sănătoase B_{27} pozitive.

Aceste asocieri între antigenele de pe același cromozom sînt variabile de la o populație la alta.

Dezechilibrul de legare a fost propus să explice asocierea unor antigene HLA cu boli, în care antigenul de histocompatibilitate poate servi ca marker pentru o „genă de susceptibilitate la boală", situată în interiorul sau în imediata vecinătate a sistemului HLA și aflată în dezechilibru de legare cu acesta.

Transmiterea ereditară a antigenelor HLA se face după modelul mendelian clasic.

Fiecare individ posedă pe fiecare cromozom cîte un antigen pentru fiecare locus. Antigenele de pe un cromozom se transmit în bloc ca *haplotip*. Deoarece fiecare părinte posedă doi cromozomi și nu transmite decît unul,

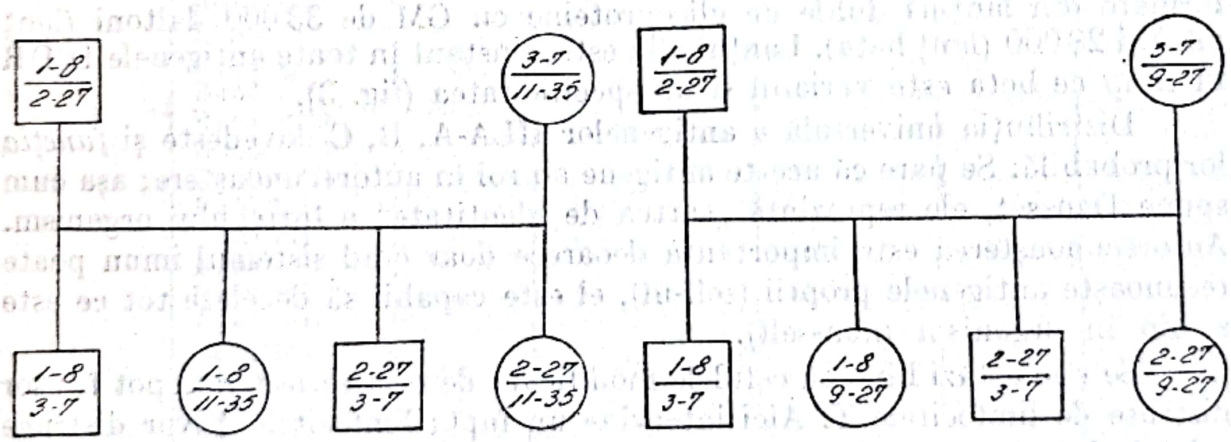


Fig. 4 — Model de transmitere a antigenelor HLA într-o familie (pentru simplificare se exemplifică doar antigenele HLA — A și B).

a) Unul singur dintre părinți are antigenul HLA-B_{27} *b)* Ambii părinți au antigenul HLA — B_{27}.

nu există decît patru combinații pentru copiii dintr-o familie. Copiii pot avea între trei tipuri de relații genetice: 25% să fie HLA identici, 50% să fie HLA semiidentici și 25% să fie HLA diferiți. Redăm mai jos modelul de moștenire a antigenelor HLA în familie (fig. 4 a și b).

Într-un cuplu de părinți la care unul are antigenul HLA-B_{27} prezent, copiii au o șansă din două de a avea acest antigen (heterozigoți) (fig. 4 a).

Șansa crește la 75% dacă ambii părinți au acest antigen (25% din descendenți fiind homozigoți pentru B_{27}) (fig. 4 b).

Scanned with OKEN Scanner

Într-un număr mic de cazuri pot apare recombinări (crossing-over) între antigenele diferitelor locusuri, creînd un nou haplotip.

Determinarea (tiparea sau tipizarea) antigenelor HLA. Antigenele de clasă I: practic, antigenele HLA sînt identificate în fiecare serie, după reacțiile care au loc la nivelul membranei celulare între antigene și antiserurile specifice selecționate.

Tehnica cea mai frecventă este cea de microlimfocitotoxicitate după metoda lui Terasaki, în care limfocitele din sîngele periferic izolate pe un gradient de densitate reprezentat de ficollmetrizoate sînt incubate cu serurile HLA în prezența complementului. Dacă apare o reacție antigen-anticorp la nivelul membranei celulare, survine moartea celulei și se poate considera că reacția este pozitivă cu ajutorul unei tehnici de identificare a celulelor moarte (excludere prin colorant sau fluorocromazie).

Pentru determinarea fenotipului HLA a unei persoane sînt necesare uneori pînă la 250 de antiseruri. Pentru determinarea antigenului HLA-B_{27} se folosește o baterie cu minimum patru seruri specifice anti-HLA-B_{27}. Se consideră antigenul B_{27} prezent în cazul în care cel puțin trei seruri au dat reacție pozitivă. Pentru a considera absent antigenul B_{27} se tolerează o singură extracție.

Este foarte important dar și foarte greu să se lucreze cu seruri pure, monospecifice. Cea mai mare parte din antiserurile utilizate prezintă reacții încrucișate cu alte specificități: HLA-B_7; HLA-Bw_{22} la populația albă sau cu Bw_{42} la negrii.

În caz de dubii este bine să se determine fenotipul HLA ceea ce este foarte costisitor.

Sursa de seruri HLA este reprezentată de serurile de gravide, lehuze care se imunizează prin sarcină și mai nou de anticorpii monoclonali.

Antigenele de clasă a II-a se identifică prin răspunsul limfocitelor în culturi celulare mixte. Tipizarea lor este o tehnică complexă care depinde de existența unui panel de limfocite homozigote pentru antigenele HLA-D.

Antigenele HLA-DR se determină printr-o reacție de limfocitotoxicitate (pe limfocite B izolate), cu antiseruri specifice.

Frecvența antigenelor HLA. prezintă variații pe grupe de populație și rase.

Astfel, antigenele HLA-A_1, A_2 au o frecvență crescută la caucazieni: antigenele Aw_{36}, Aw_{43} și Bw_{42} sînt frecvente la negrii etc.

Frecvența antigenului HLA-B_{27} variază de asemenea în diferite populații și rase (tabelul III).

La rasa albă frecvența este de 8—14%. În statistica Centrului de Hematologie București, frecvența antigenului HLA-B_{27} în populația sănătoasă (statistica efectuată pe donatori de sînge) este de 9%.

Pentru rasa neagră frecvența este sub 1%; SA este foarte rară, iar asocierea cu B_{27} este sub 50%. Boala este aproape necunoscută.

În Japonia, unde frecvența B_{27} este de asemenea sub 1%, legătura cu SA este de ordinul a 50%.

La populația indiană Haida (Canada) la care frecvența HLA-B_{27} este foarte mare (50%), iar incidența SA în populație este 6,2%, legătura B_{27}—SA se apropie de 100%.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

FRECVENȚA ANTIGENULUI HLA-B_{27} ÎN DIFERITE POPULAȚII SĂNĂTOASE
(DUPĂ KELLEY, 1981)

Populația	%
Japonezi	<1
Negrii africani	<1
Negrii SUA	3—4
Anglia	6
Elveția	7
SUA	8
Canada	9
Jugoslavia	14
Finlanda	14
Indieni Pima (SUA)	17
Indieni (Canada)	50
R.S. România*	

* *(statistica Centrului de Hematologie București)*

La populația indiană Pima (SUA) unde riscul de a dobîndi o sacro-ileită este același pentru cei cu sau fără antigen B_{27} și la negrii americani care au o frecvență scăzută a antigenului B_{27}, există un risc mare de a dobîndi SA, pentru persoanele care sînt B_{27} pozitive. Aceasta este valabil în aceeași măsură și pentru japonezi, cunoscuți a avea o frecvență foarte scăzută a antigenului B_{27} (20,34).

Asocierea HLA — boli reumatismale

În studiul asocierii antigenelor HLA cu boli reumatismale se folosesc două metode:

— cea mai simplă constă în studiul comparativ al frecvenței unui antigen la lotul de bolnavi față de populația sănătoasă; este cazul frecvenței antigenului HLA-B_{27} în afecțiunile reumatismale;

— studii familiale, care au avantajul de a permite depistarea unei „gene de susceptibilitate la boală" asociată unui anumit haplotip comun la toate persoanele bolnave din aceeași familie, dar diferite de la o familie la alta.

Determinarea fenotipului HLA permite să se identifice nu o stare patologică, ci un teren genetic susceptibil de a condiționa anumite boli.

Valoarea diagnostică a asocierii unui antigen cu o boală este cu atît mai mare cu cît antigenul este mai rar în populația sănătoasă, față de bolnavi.

Aceasta este exprimată de *riscul relativ de boală (RR)* care se calculează după formula:

$$RR = \frac{pm(1 - pc)}{pc(1 - pm)}$$

pm = frecvența antigenului la bolnavi
pc = frecvența antigenului la lotul martor

Un RR peste 1 indică o asociere pozitivă în timp ce RR sub 1 se întîlnește în asocierile negative.

RR pentru SA este de 88, ceea ce înseamnă că această boală este de 88 de ori mai frecventă la indivizii HLA-B_{27} pozitivi față de cei B_{27} negativi.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea afecțiunilor reumatismale se asociază cu antigenul HLA-B_{27} (tabelul IV), alături de care se pot cita cu frecvență crescută antigenele HLA-B_5 (sindromul Behçet), HLA-DR_3 (LED, Sindrom Sjögren), HLA-DR_4 (poliartrita reumatoidă) etc.

Spondilita anchilozantă este afecțiunea reumatismală pentru care tipizarea HLA-B_{27} a însemnat un mare progres în înțelegerea și studierea acestei boli.

Cercetarea antigenului HLA-B_{27} poate fi considerată, datorită frecvenței sale mari la bolnavi, ca un test diagnostic ajutător pentru clinicieni.

TABELUL IV

AFECȚIUNI NOSOLOGICE CORELATE CU ANTIGENUL HLA-B_{27}
(DUPĂ MARCELLI ȘI POIRIER, 1983)

Boala	Frecvența B_{27} la bolnavi	R.R.
Spondilita anchilozantă	90	87,44
Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy	82	36,47
Artritele reacționale		
— Yersinia	67	17,59
— Salmonella	76	29,72
Reumatismul psoriazic cu atingere axială	40	10,66
Poliartrita reumatoidă juvenilă	31	4,52
Artrita reumatoidă seronegativă	23	3,92

Se pune întrebarea în ce măsură se impune utilizarea acestui test de către medicul practician, care dispune deja de elementele de istoric ale bolii, antecedentele familiale ale bolnavului, examene radiologice și o baterie importantă de teste serologice.

Tipizarea B_{27} nu trebuie considerată ca test diagnostic sau ca element absolut necesar stabilirii diagnosticului, căci bolnavii cu simptomatologie sacroiliacă fără antigenul HLA-B_{27} (10% din cazuri) au totuși SA Acest test este frecvent negativ în special în formele secundare ale SA și la bolnavi necaucazieni.

În forma tipică de boală, determinarea antigenului HLA-B_{27} prezintă un interes limitat, căci la majoritatea bolnavilor diagnosticul este clinic și radiologic. Nu este logic să se recomande testarea HLA fără a avea o radiografie de coloană.

Problema este diferită, cînd este vorba de o SA care debutează prin semne periferice sau artrite, atingere viscerală sau este vorba de forme cu semne clinice discrete și semne radiologice încă absente.

În primul caz debutul aparent al bolii poate fi reprezentat de atingerea izolată a unei articulații periferice (mai ales a membrelor inferioare), atingere tendinoasă, atingerea oculară, în particular o uveită. Și în al doilea caz localizarea centrală poate fi absență, dar în absența leziunilor radiologice tipice a articulațiilor sacroiliace, diagnosticul de SA este greu de pus.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste cazuri cînd clinicianul suspectează o SA dar nu poate aduce probe clinice și radiologice caracteristice de boală, determinarea B_{27} aduce date suplimentare.

Studierea formei clinice, a evoluției bolii la cazurile de SA B_{27} pozitive față de cele B_{27} negative, a arătat evoluții mai severe în primul caz. La fel bolnavii homozigoți pentru antigenul B_{27} (fig. 4 b) fac forme mai severe decît heterozigoții. Mai mult, persoanele sănătoase homozigote pentru B_{27} au șansa mai mare de a face SA, decît cei heterozigoți, sugerînd în toate aceste cazuri implicarea antigenului HLA-B_{27} în apariția bolii.

În ceea ce privește repartiția pe sexe a asocierii B_{27} cu SA nu s-au observat diferențe, boala asociindu-se cu B_{27} în aceeași măsură atît la bărbați cît și la femei.

Valoarea testului de determinare a antigenului HLA-B_{27} depinde de doi parametrii: sensibilitate și specificitate. Sensibilitatea corespunde procentajului de subiecți B_{27} pozitivi într-un grup de bolnavi atinși de SA, iar specificitatea corespunde grupului de subiecți B_{27} negativi într-un grup de indivizi excluși de la boală (tabelul V).

TABELUL V

SENSIBILITATEA ȘI SPECIFICITATEA ANTIGENULUI HLA-B_{27} ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Grup	Test pozitiv HLA-B_{27}	Test negativ (fals negativ)
Spondilita anchilozantă	90% (sensibilitate)	10% (fals negativ)
Persoane sănătoase	10% (fals pozitiv)	90% (specificitate)

Testul HLA-B_{27} este valoros avînd sensibilitate și specificitate mare, ca și valoare predictivă deosebită, ceea ce permite să se aprecieze posibilitatea apariției bolii la purtătorii de B_{27}.

Incidența familială a SA: cînd unul sau ambii părinți cu SA au antigenul B_{27} prezent, descendenții au șansa de a moșteni acest antigen (fig. 4 a și b) în proporție de 50% sau 75% și șansa de 10% de a dezvolta boala.

Faptul că boala nu este dobîndită de toți membrii de familie care au moștenit același B_{27} ca bolnavii în cauză, s-ar datora fie unei gene autozomale dominante cu penetrație incompletă, fie unor gene multiple.

Alături de antigenul B_{27} au fost studiate și alte antigene HLA în SA. S-a găsit un procent mai mare de antigene HLA-Cw_1, Cw_2 și Dw_1 cu care antigenul B_{27} se află în dezechilibru de legare.

Antigenul HLA-A_2 a avut o frecvență crescută la bolnavii B_{27} pozitivi (70%) față de 45% în populația de control, fapt neobservat la bolnavii cu sindrom RFL sau cu uveită acută.

Aceste date ar sugera concepția existenței a două „gene separate de susceptibilitate la boală" în SA, o genă legată de locusul B și aflată în dezechilibru de legare puternic cu B_{27} și o a doua genă legată de locusul A, în dezechilibru de legare cu antigenul HLA-A_2.

Scanned with OKEN Scanner

Totuși, frecvența redusă a antigenului B_{27} la negrii cu SA, ca și cele 10% SA fără antigenul B_{27} la caucazieni, pledează împotriva implicării directe a antigenelor HLA în patogenia bolii, deși s-au adus dovezi (Ebringer, 1976) privind reactivitatea încrucișată dintre antigenul HLA-B_{27} și Klebsiella.

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy — afecțiune caracterizată prin triada clasică: artrită, uretrită, uveită, se asociază puternic cu antigenul HLA-B_{27}, sugerînd și în această boală existența unei predispoziții genetice la îmbolnăvire (tabelul IV).

Din 1973 cînd Brewerton și colaboratorii au definit prima oară asocierea B_{27} — sindromul RFL, numeroase studii au confirmat această asociere. Sindromul RFL apare cu precădere în populația caucaziană. Frecvența lui este mică în alte populații, probabil legat de o frecvență mai mică a antigenului B_{27}.

Totuși, antigenul HLA-B_{27} are o frecvență mare la populațiile de indieni Haida și Pima, două populații cunoscute ca avînd o prevalență mare de SA și doar cîteva cazuri de sindrom RFL.

Deoarece agenții artritogeni sînt ubiquitari, probabil că există și alți factori care să explice acest paradox.

Recent s-a sugerat că bolnavii cu sindrom RFL B_{27} negativi au un antigen din grupa celor care dau reacții încrucișate cu B_{27} și anume: B_7; Bw_{22}; Bw_{42}, fapt ce dovedește că B_{27} însuși sau un antigen cu reacție încrucișată cu el este implicat în patogenia bolii (1).

Istoricul bolii și examenul clinic al bolnavului este de cele mai multe ori suficient pentru a pune diagnosticul. Testarea HLA-B_{27} este utilă în evaluarea mono sau oligoartropatiilor cînd nu sînt prezente trăsăturile tipice extraarticulare (sindromul RFL incomplet fără uveită sau uretrită dar B_{27} pozitiv).

La albi, 80% din cazurile de sindrom RFL se asociază cu B_{27}. La negrii asocierea este mai puțin strînsă. Riscul unui individ B_{27} pozitiv de a face o SA sau artropatie reactivă după o infecție este de 20%. Dacă același individ B_{27} pozitiv va face SA sau sindrom RFL nu se știe. De asemenea, nu se știe dacă afectarea coloanei în sindromul RFL este o complicație a acestei afecțiuni sau o manifestare a bolii B_{27}.

S-a sugerat că bolnavii cu B_{27} prezent pot dezvolta ca și în cazul SA, o boală mai severă decît cei B_{27} negativi.

Uveita: poate fi considerată ca formă frustă de sindrom RFL chiar în absența simptomatologiei reumatice, bolnavii avînd frecvent antigenul B_{27}.

Artritele reactive (tabelul IV). Bolnavii cu artrite reactive după infecții acute (ca cele cauzate de *Sallmonella*, *Shigella* și *Yersinia enterocolitica)* au o frecvență crescută a antigenului HLA-B_{27}, în absența semnelor de SA.

În cazul infecțiilor cu germenii de mai sus fără artrite, frecvența antigenului B_{27} a fost asemănătoare cu cea a populației sănătoase.

Antigenul HLA-B_{27} se întîlnește cu o frecvență mai mare decît în populația de control și în grupul așa numitelor *enteropatii artritice:* colita ulceroasă și boala Crohn.

În acest grup frecvența antigenului B_{27} este de 73% în primul caz și de 55% în al doilea caz, iar SA apare în 2—6,9% din cazurile de boală Crohn și de 1,1—2,5% din cazurile de colite. Se poate vorbi astăzi de o „*boală B_{27}*" căci în toate aceste afecțiuni corelarea cu acest antigen se face doar în cazul atingerii articulare (Kelley 1981).

Scanned with OKEN Scanner

Artrita cu yersinia constituie un model pentru studiul mecanismelor patogene privind asocierea antigenului HLA-B_{27} cu boli: microbul declanșator poate fi recunoscut serologic. Cei mai mulți bolnavi sînt sănătoși înainte de declanșarea infecției, iar artrita se instalează în decurs de cîteva luni.

S-a observat că neutrofilele de la subiecții HLA-B_{27} pozitivi cu sau fără artrită yersinică anterioară, arată o chemotaxie mai mare atît *in vitro* cît și *in vivo* în comparație cu subiecții HLA-B_{27} negativi.

Un răspuns asemănător a fost descris și în cazul neutrofilelor obținute de la bolnavi cu SA (29). Nu se cunoaște încă motivul diferențelor de activitate a neutrofilelor HLA-B_{27} pozitive față de cele HLA-B_{27} negative.

Se știe că neutrofilele sînt o componentă importantă a reacției inflamatorii. Acumularea lor în exces la locul unei leziuni tisulare poate contribui la creșterea inflamației prin eliberare de enzime lizozomale, radicali liberi de oxigen etc.

Aceste observații sînt în concordanță cu studiile care arată că la bolnavii HLA-B_{27} pozitivi care suferă de artrite cu yersinia, faza de inflamație este mai lungă și mai accentuată.

Sînt necesare studii suplimentare pentru elucidarea acestor observații.

Artrita psoriazică. Aproximativ 10% din bolnavii cu psoriazis au o formă de artrită. Există un istoric familial de boală, ereditatea avînd un rol semnificativ. Rudele bolnavilor cu psoriazis fac mai frecvent artropatie psoriazică decît populația generală. Găsirea unor asociații cu antigenele HLA sugerează o predispoziție genetică pentru această afecțiune.

Există o mare diversitate a bolnavilor cu psoriazis așa cum o demonstrează și studiul antigenelor HLA.

Unele forme de psoriazis cu debut în copilărie și afectarea mai multor membrii de familie se asociază cu antigenele B_{13} și B_{17}.

Studii recente au arătat o frecvență mai mare decît în populația de control a antigenelor HLA-A_{26}, B_{38}, Cw_6, DR_4 și în special DR_7 cu o frecvență 59,4% (față de 32,6%) la bolnavii cu artrită psoriazică față de cei cu psoriazis simplu (între antigenele HLA-Cw^6 și DR_7 există un dezechilibru de legare).

S-a observat de asemenea o frecvență crescută a antigenului B_{27} în artropatia psoriazică: în forma periferică frecvența B_{27} este de 14—24% ajungînd pînă la 45—87% în cazul atingerii spinale.

Poliartrita reumatoidă juvenilă (PRJ) (boala Still) cu debut sistemic este o entitate eterogenă genetic, cel puțin cu privire la antigenele HLA și această heterogenitate se extinde la diferențe între forma de boală cu debut în copilărie și cea în perioada adultă.

Un grup este reprezentat de bolnavi de sex masculin cu atingeri oligo- sau pauciarticulare, cu serologie negativă și prezentînd complicații oculare (uveită, irită acută). Cea mai mare parte a bolnavilor sînt purtători ai antigenului B_{27}.

Celălalt grup este predominant feminin, se caracterizează prin atingere poliarticulară, serologie pozitivă, anticorpi anti-nucleari, complicații oculare ca uveită cronică mai frecvent decît irită acută și o frecvență crescută a antigenului DR_5.

Primele studii de asociere HLA cu PRJ au arătat o frecvență crescută a antigenului HLA—B_{35} care se află în dezechilibru de legare cu antigenul DR_5. De fapt, haplotipul HLA—Bw_{35}—$Cw_4 \pm DR_5$ este crescut la bolnavii cu PRJ cu debut în copilărie.

Scanned with OKEN Scanner

În aceeași afecțiune a fost găsită o frecvență mai mare decît în populație a antigenului DR_4, sugerînd că această boală reprezintă o formă de artropatie care poate fi inclusă în cele deja asociate cu antigenele CMH (poliartrită reumatoidă).

Formele de boală cu debut în perioada adultă se asociază cu antigenele HLA-B_{14} și DR_7.

Recent s-a descris asocierea PRJ cu un antigen supratipic, DRw_{52} (DR_5 DRw_6, DR_8) ca și un antigen HLA—DP_2 care are o frecvență de 67% față de 34% la lotul martor (Hoffman, 1986).

Aceste asociații HLA—PRJ sugerează posibilitatea ca susceptibilitatea la boală să fie legată de mai multe gene ale CMH.

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune a cărei etiologie rămîne încă necunoscută. Un avantaj important în înțelegerea bolii provine din observația că unele antigene HLA se asociază cu această afecțiune.

S-au adunat numeroase dovezi privind concepția că PR are la bază un răspuns inflamator implicînd sistemul imun.

Cele mai complete date privind legătura între controlul genetic al răspunsului imun și PR sînt cele care demonstrează legătura între locusul HLA—DR (echivalentul la om al locusului de răspuns imun murin) și această boală.

În ultimii ani numeroase studii au fost consacrate legăturii între antigenele CMH și PR. Cele mai multe legături au permis să se afirme asocierea formei seropozitive de PR cu antigenul HLA—DR_4 a cărui frecvență (în populația caucaziană) este de 50—75% la bolnavi față de 19—35% în populația sănătoasă (24% în statistica Centrului de Hematologie), iar RR de boală este de 4,2 indicînd o asociere pozitivă (alături de antigenele HLA—Dw_4 și HLA—DRw_{53} care au de asemenea o frecvență crescută față de lotul martor (Kelley 1981).

Astfel de asociere este un argument pentru existența unui factor genetic de predispoziție la PR asociat sau transmis cu antigenele HLA. Acest factor ar putea fi antigenul HLA—DR_4 însuși sau o componentă de susceptibilitate aflată în dezechilibru de legare cu acesta.

Studii mai vechi arătau o frecvență crescută a antigenelor HLA—B_{15} și Cw_3 cu care DR_4 se află de fapt în dezechilibru de legare (Sachs și Brewerton 1978).

Nu s-au observat diferențe de frecvență a antigenului DR_4 la bolnavi în funcție de sex. Au existat unele diferențe pentru alte antigene ca HLA—A_2, Cw_3, Bw_{62} care au o frecvență crescută doar la bărbații cu PR.

Au existat diferențe pe grupe de vîrstă, în sensul că la femei există o scădere a frecvenței antigenului DR_4 pe măsură ce boala debutează la o vîrstă mai înaintată.

Studierea antigenelor DR la bolnavi cu PR seronegativă au arătat o frecvență crescută a antigenelor HLA—DR_1 și DR_3 care sugerează că „gene de susceptibilitate la boală" independente de DR_4 pot fi în dezechilibru de legare cu antigenele DR_1 și DR_3, dovedind că PR este o entitate eterogenă, susceptibilitatea la boală nu se datorează unui singur factor favorizant, ci este poligenică.

Determinarea HLA în PR arată un număr crescut de „blanks" (bolnavi la care s-a găsit un singur antigen DR), ceea ce înseamnă fie homozigotism (care nu se poate decela decît prin studii familiale), fie un antign necunoscut

Scanned with OKEN Scanner

încă serologic. Homozigotismul pentru antigenul DR_4 în PR întărește importanța markerului HLA în această boală.

Alături de frecvența crescută a antigenului DR_4 în PR s-au observat valori scăzute pentru antigenele DR_2 și DR_7 ceea ce ar sugera că aceste antigene ar fi factori de rezistență la boală.

Studiile efectuate privind existența unui determinism genetic al titrului de factor reumatoid în PR au evidențiat o legătură între prezența antigenului DR_7 și titrul scăzut de factor reumatoid, existînd de fapt un efect invers față de antigenul DR_4, care favorizează titrurile ridicate ale acestuia (Cohen 1986).

De curînd a fost descrisă o asociere puternică între un nou antigen legat de locusul D/DR denumit MC 1. Acest antigen se corelează mai bine cu PR decît cu DR_4. Frecvența MC 1 în PR este de 93,5% față de 47% în populația sănătoasă (Duquesnoy 1984).

Antigenul MC 1 segregă cu antigenele DR_1 și DR_4 și cu nici un alt antigen DR. S-ar putea ca frecvența crescută a antigenului DR_1 să fie secundară unei frecvențe crescute a antigenului MC 1.

În unele populații ca indienii asiatici sau japonezi, PR nu se asociază cu DR_4 ci cu DR_1.

Studii familiale efectuate în PR nu au demonstrat încă existența unor haplotipuri comune în cazul afectării mai multor membrii ai aceleiași familii. Sînt necesare studii suplimentare, numărul celor investigați pînă în prezent fiind mic.

Determinarea antigenelor HLA în PR a sugerat posibilitatea existenței unei legături între antigenele CMH și unele accidente în terapie.

Tratamentul cu săruri de aur este unul din cele mai larg întrebuințate în PR. Dezavantajele acestei medicații sînt toxicitatea și lipsa de răspuns la tratament a unor bolnavi. Antigenele implicate includ pe HLA—B_8 și DR_3 asociate atît cu toxicitatea la medicament cît și cu un răspuns clinic excelent.

Antigenele B_8 și DR_3, care se asociază cu manifestări de autoimunitate, sînt un factor de risc pentru proteinuria și trombopenia indusă de sărurile de aur.

Accidentele la săruri de aur și D penicilamină apar doar la bolnavii seropozitivi.

Există, de asemenea, o corelație între toxicitatea renală a D pencilaminei și aceleași antigene B_8 și DR_3.

La japonezi, accidentele la acest medicament sînt extrem de rare, legate probabil de procentul redus de DR_3.

În cazul pneumopatiilor induse de sărurile de aur, s-a observat o creștere a frecvenței antigenelor HLA—B_{40} și Dw_1 în comparație cu bolnavii fără leziuni pulmonare. Antigenul B_{40} trebuie considerat ca un factor de risc pentru pneumopatiile induse de sărurile de aur, acest antigen fiind citat împreună cu HLA—A_{31}, B_7 în formele de fibroză pulmonară idiopatică.

În cazul leziunilor cutanate după tratament cu săruri de aur, corelarea HLA se face cu antigenele HLA—B_{35} și Dw_1, care apar cu frecvență crescută la acești bolnavi, aflîndu-se în dezechilibru de legare.

Un alt accident medicamentos în cursul PR este agranulocitoza indusă de levamisol, care se asociază cu prezența antigenului HLA B_{27}. Pare rezonabil că acest medicament să nu se administreze în cazul PR HLA—B_{27} pozitive.

Scanned with OKEN Scanner

O observaţie interesantă, aparent în contradicţie cu cele menţionate mai sus, este aceea că bolnavii cu PR HLA—B_{27} pozitiv ar fi protejaţi faţă de efectele toxice ale tratamentului cu săruri de aur, aşa cum este demonstrat prin numărul mare de bolnavi HLA—B_{27} pozitivi fără efecte de intoleranţă la sărurile de aur.

Studiul comparativ al frecvenţei antigenelor HLA—D la bolnavii cu şi fără efecte toxice după tratamentul cu săruri de aur au arătat o creştere a frecvenţei antigenului HLA—Dw_1 în al doilea caz. Asocierile PR cu un număr de antigene HLA arată de fapt heterogenitatea acestei afecţiuni, sugerînd o multitudine de factori etiopatogeni. Cea mai importantă asociere PR—HLA este cu antigenul DR_4 care ar sugera „susceptibilitate" la boală în contrast cu o frecvenţă deosebit de redusă a antigenelor DR_2 şi DR_7 care ar reprezenta „factori de rezistenţă" la boală.

O altă observaţie interesantă care vine în sprijinul unui mecanism imun în patogenia PR legată de antigenele DR este existenţa în sîngele periferic al bolnavilor a unui număr crescut de celule T HLA—DR pozitive. S-a demonstrat că celulele T purtătoare de antigene DR pe suprafaţa lor sînt implicate activ în răspunsul imun.

Antigenele HLA—D/DR sînt de obicei exprimate pe un număr redus de celule (celulele B, macrofage, celule endoteliale, limfocite T activate etc.).

Nivele extrem de scăzute de antigene HLA—DR se întîlnesc pe suprafaţa celulelor T, necesitînd tehnici extrem de sensibile pentru a fi decelate.

Celulele T activate de o varietate de stimuli exprimînd o cantitate mai mare de antigene DR pot fi decelate şi prin tehnici mai puţin sensibile ca imunofluorescenţă indirectă.

In vitro, stimularea cu mitogeni sau celule alogene face să crească de 5—10 ori numărul de celule T HLA—DR pozitive după cinci zile de cultură.

In vivo, s-a observat o creştere a numărului de celule T din sîngele periferic, care exprimă antigene HLA—DR după o imunizare sau o infecţie bacteriană.

S-au găsit, de asemenea, niveluri crescute de celule T HLA—DR pozitive în unele boli care implică un mecanism imun, ca: LED, diabet zaharat etc.

Apariţia lor în PR atît în sîngele periferic cît şi în lichidul sinovial sugerează împreună cu o serie de anomalii imunologice implicarea unui mecanism imun în dezvoltarea bolii.

Sînt necesare studii suplimentare pentru a demonstra că aceste celule ar fi cele ce au răspuns la stimularea unui eventual agent patogen al bolii şi că nu reprezintă doar un epifenomen, fiind activate de produşi eliberaţi în cursul procesului inflamator. Asocierea PR cu sistemul HLA sugerează o bază genetică de susceptibilitate la boală, dar nu aduce încă lumină supra naturii acestei influenţe genetice.

Concepţiile moştenirii unei multigene sau a unei singure gene cu penetraţie minimă sînt ambele acceptate, dar dovezile femiliale sugerează o influenţă puternică a mediului înconjurător.

Lupusul eritematos diseminat (LED) — este una din afecţiunile în care antigenele CMH au fost intens studiate.

Primele lucrări au raportat o frecvenţă crescută a fenotipului HLA—A_1B_8 B_{15} la care s-a adăugat ulterior antigenul HLA—DR_3. De fapt, haplotipul A_1 B_8 DR_3 este întîlnit cu precădere în fenomenele de autoimunitate.

Scanned with OKEN Scanner

Alături de antigenul DR_3, și antigenul DR_2 apare cu o frecvență mai mare decît în populația de control.

Studiile familiale în LED au arătat un haplotip comun la persoanele cu diferite anomalii imune în cadrul aceleiași familii.

În studii efectuate de noi am găsit în cîteva cazuri poliantigenitate HLA, practic neputîndu-se determina fenotipul acestora.

Studiile mai noi au demonstrat asocierea LED cu antigenele de histocompatibilitate de clasa a III-a, care sînt cartate pe cromozomul 6 în regiunea HLA. Astfel, există o asociere puternică între deficiența fracțiunii C_2 a complementului și haplotipul A_{10} (A_{25}) B_{18} Dw_2, în sensul că această deficiență apare în acest haplotip preferențial. Deficiența C_2 și C_4 se corelează cu antigenele de grup sanguin Chido și Rogers, în sensul că deficitul lor total apare la persoane Chido și Rogers negative. Deficiența dobîndită a fracțiunilor C_2 și C_4 așa cum se întîlnește în angioedemul ereditar, predispune de asemenea la LED. Aceasta sugerează că orice alterare a fracțiunilor complementului poate scădea apărarea gazdei, permițînd proliferarea anumitor factori patogeni, responsabili de simptomatologia complexă.

Unele medicamente ca hidralazina și procainamida pot induce un sindrom asemănător cu LED (sindrom *lupus-like)* în special la indivizii la care medicamentul se metabolizează lent.

Se știe astăzi că enzima care acetilează aceste medicamente, N. acetiltransferaza, este controlată genetic, iar unele studii au arătat o acetilare lentă la bolnavii cu LED. Aceste observații ar putea explica diferențele determinate genetic în răspunsul la agenți infecțioși sau la alți factori de mediu, care ar putea precipita apariția LED.

Sindromul Behçet cu ulcerații orale, genitale, uveită, sinovită, vasculite cutanate se asociază cu antigenul $HLA—B_5$ în 50—60% din cazuri. Aceasta dovedește o bază genetică de susceptibilitate la boală care se transmite sau este în dezechilibru de legare cu antigenul $HLA—B_5$.

Cazurile care au prezentat sacroileite au fost $HLA—B_{27}$ pozitive.

Sindromul Sjögren cu triada cunoscută: kerato-conjunctivită, xerostomă și atingerea țesutului conjunctiv (de obicei PR) este o boală autoimună.

Studierea antigenelor HLA la această categorie de bolnavi a arătat o frecvență crescută a antigenelor $HLA—B_8DR_3$ cunoscute ca asociate cu manifestări de autoimunitate. De fapt, asocierea se face cu antigenul DR_3, iar B_8 este în dezechilibru de legare cu acestea.

Faptul că nu toți bolnavii B_8DR_3 pozitivi, care ar reprezenta factori de risc, au manifestări autominue și, de asemenea, că organul țintă este variabil în cadrul aceleiași asocieri cu B_8DR_3, sugerează că un alt factor predispozant ar fi necesar pentru apariția bolii.

Polimialgia reumatică și arterita cu celule gigante sînt două afecțiuni aparent distincte, care se întîlnesc însă frecvent la același individ.

Raportarea unor cazuri familiale ca și prezența bolii la cîteva perechi de gemeni monovitelini, în special caucazieni, sugerează o predispoziție genetică pentru boală.

Studierea antigenelor HLA a demonstrat haplotipuri HLA identice la indivizii afectați din aceeași familie, ca și o frecvență mai mare a antigenului $HLA—B_8$.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanisme implicate în asocierea antigenelor HLA cu diverse boli

În cele mai multe cazuri, mecanismul exact prin care factorii HLA conferă susceptibilitatea la boală nu este cunoscut.

Dat fiind marea varietate a afecțiunilor asociate cu frecvență crescută a unor antigene HLA, este imposibil ca un singur mecanism să fie implicat în producerea lor.

De fapt nu se știe dacă antigenele HLA cunoscute ca asociate cu o boală sînt cauza sau ele reprezintă un marker pentru un factor necunoscut cu care se află în dezechilibru de legare. Așa cum arătam mai sus, dezechilibrul de este o caracteristică fundamentală a sistemului HLA: virtual fiecare antigen HLA cunoscut arată asociere pozitivă pentru cel puțin un alt antigen HLA controlat de gena locusului vecin și se poate anticipa că acest lucru să fie valabil și pentru markeri încă necunoscuți. Excepție fac doar cele cîteva boli ca deficiența unor fracțiuni de complement, hiperplazia corticosuprarenală și hemocromatoza idiopatică, ale căror gene se codifică în imediata vecinătate a sistemului HLA.

Pentru restul afecțiunilor, cîteva ipoteze caută să explice mecanismele de bază ce ar putea fi responsabile pentru asocierea unor boli cu antigenele HLA.

— Existența unor „gene de susceptibilitate la boală" care sînt într-un marcat dezechilibru de legare cu antigenele frecvente din boala respectivă (HLA—B_{27} DR_4 etc.). Susceptibilitatea la boală se transmite ca trăsătură autosomală dominantă. Nu se poate explica de ce boala, expresie fenotipică, se dezvoltă numai la o minoritate din cei ce poartă „alelele de susceptibilitate".

— Fenomenul de mimicrie moleculară: existența unei reacții încrucișate între antigenul HLA și unele antigene ale unor microorganisme responsabile de boală duc la nerecunoașterea ca „străin — non self" a determinanților antigenici ai microorganismelor „invadante", datorită asemănării lor antigenice cu antigenul HLA. Aceasta ar permite dezvoltarea infecției ce are drept consecință apariția bolii. În plus, se dezvoltă un fenomen de toleranță care nu duce la mecanismul „triggering" între celulele T și B, necesar reacției imune de tip humoral sau celular.

O dovadă în favoarea acestei ipoteze este adusă de existența unor reacții încrucișate între HLA—B_{27} și antigenele unor bacili gram negativi *(Klebsiella)*. Aceste dovezi sprijină ideea că SA s-ar dezvolta ca rezultat al infecției cu acest grup de microorganisme la indivizi susceptibili, care nu le recunosc ca străine, datorită asemănării antigenice cu HLA—B_{27} (Ebriger, 1976 citat de Dausset).

Dovezile experimentale în susținerea acestei ipoteze sînt încă puține și lasă multe puncte neexplicate ce necesită investigații suplimentare cum ar fi: existența bolii la indivizi HLA—B_{27} negativi, relativ rara frecvență a SA în comparație cu frecvența mare a bacililor gram negativi în flora intestinală.

— Recent s-a demonstrat că reacția încrucișată se face cu un determinant asociat cu antigenul B_{27} la suprafața celulelor. El este absent la subiecții sănătoși HLA—B_{27} pozitivi, înrudiți cu bolnavul. Acest determinant poate fi indus pe limfocitele indivizilor normali HLA—B_{27} pozitivi, prin incubare

Scanned with OKEN Scanner

cu lizate de Klebsiella. Experimentul sugerează o noțiune de infectivitate. De fapt este vorba de o plasmidă care n-ar atrage decît celulele HLA—B_{27} pozitive inducînd un „B_{27} modificat" (teoria „self-ului alterat").

Astfel, moleculele de clasa I, care sînt implicate în recunoașterea self-ului, pot fi modificate. Alterarea lor printr-un agent patogen poate duce la o veritabilă „reacție de respingere" cu prețul unei lize tisulare.

După această teorie, SA s-ar dezvolta ca rezultat al infecției cu acest grup de microorganisme la indivizi susceptibili. Inițiată de Ebringer prin studii de heteroanticorpi (antilimfocite de la bolnavi cu SA HLA—B_{27} pozitivi) la iepure, cercetarea a fost confirmată și dezvoltată de grupul lui Geczy (1983 — citat de Dausset). El a arătat că reacția seropozitivă încrucișată se referă, de asemenea, și la alți germeni intestinali decît Klebsiella, unele sușe de Salmonella, Coli, Shigella.

Clark și colab. (1983) au adus o dovadă spectaculoasă asupra similitudinii între gazdă și un agent patogen demonstrînd o asemănare între antigenele de clasa I și antigenele care constituie învelișul virusului de leucemie T umană, care s-ar putea aplica și pentru alți agenți patogeni de boală.

— Pentru bolile prin mecanism imun, corelarea cu antigenele de histocompatibilitate, s-ar putea explica prin situarea locusului răspunsului imun în vecinătatea sistemului HLA, ceea ce înseamnă, de fapt, procese generate de locusuri genetice strîns învecinate. În același timp, sistemul HLA intervine în reglarea răspunsului imun, în interacțiunea celulelor implicate în răspunsul imun. Este posibil ca antigenele HLA—D/DR să fie identice cu determinanții de răspuns imun la om. Antigenele HLA—A, B, C sînt implicate în mecanismul citotoxicității mediate de limfocitul T. Limfocitul T citotoxic distruge celula țintă infectată cu virus sau modificată de agenți chimici, numai în cazul în care celula țintă este HLA, A, B, C, identică cu celula citotoxică.

Răspunsul limfocitelor T depinde de monocitele care prezintă antigenul. Acest răspuns este restrictiv la cel puțin un haplotip HLA în comun. Antigenele D/DR sînt la baza acestei restricții.

Numeroase observații confirmă distribuția răspunsului imun în răspuns puternic și răspuns slab.

Astfel, unele antigene D/DR sînt considerate ca amplificatoare de răspuns imun (haplotipul A_1B_8 DR_3 întîlnite cu frecvență crescută în fenomenele de autoimunitate). Invers, haplotipul A_3 B_7 DR_2 este legat de o funcție supresoare, așa cum apare în diferite experimente (de exemplu în răspunsul imun la anatoxină tetanică).

— Modificarea unor factori ai complementului codificați în regiunea HLA ar putea produce susceptibilitatea față de infecții sau să ducă la fenomene de autoimunitate.

Sistemul HLA rămîne cel mai complex sistem genetic al omului. Creșterea cunoștințelor despre complexul HLA s-a însoțit de lărgirea perspectivelor asupra rolului său. Semnificația biologică a antigenelor aparținînd complexului HLA pare să fie mai mare acum decît în timpul descoperirii lor.

Sînt necesare investigații suplimentare pentru a arăta alte domenii în care „aceste splendide și complicate antigene ale globulelor albe" vor contribui prin rezultate teoretice și practice la dezvoltarea științelor medicale.

Scanned with OKEN Scanner

ARNET F.C. şi colab. — HLA-B_{27} cross reactive antigens in B_{27} negative Reiter's Syndrome, Arthritis Rheum. (abstract), 1977, 20, 106—109.
BARDIN T.H. şi colab. — Système HLA et accidents du traitement de la polyarthrite rhumatoide par D-penicillamine, Rev. Rhum., 1986, 53, 27—29.
BERCEANU ST., PĂUNESCU E. — Biologia şi patologia imunităţii, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1981.
BODMER J., BODMER W. — Histocompatibility, Immunology Today, 1984, 5, 251—254.
CIOBANU V., POPESCU DELIA, POPESCU E., ILINCA DOINA, ILIESCU CEZARINA — Antigenele HLA în susţinerea diagnosticului în boli reumatismale, Comunicare U.S.S.M., Hematologie, Bucureşti, februarie 1979.
COHEN J.H.M. şi colab. — Antigènes HLA de classe II et facteur rhumatoïde dans la polyarthrite rhumatoïde. Influence inverse des antigènes HLA-DR_4, et DR_7, Rév. Rhum., 1986, 53, 639—641.
DAUSSET P. — Complexe Majeur de Histocompatibilité de l'homme, în vol. HLA, Paris, 1984.
DUQUESNOY R., MARRARI M., HACKBART S., ZEEVI A. — Serological and cellular definition of a new HLA-DR associated determinant MC 1 and its association with rheumatoid arthrites, Human Immunology, 1984, 10, 165—176.
FELDMAN J.L., AMOR B. — Intérêt pratique du groupage HLA en rhumatologie, Gaz. Med. France, 1980, 87, 4241—4245.
GOUDMAN N., SALMON CH. — HLA et maladies in Immunohematology et immunogénétique, Flamarion et Cie, Médicines Sciences, Paris, 1980, 273—304.
GRENNAN D., SANERS P., DYER P., HARRIS R. — HLA haplotype sharing by siblings with rheumatoide arthritis: evidence foı genetic heterogeneity, Annals of Rheumatic Diseases, 1980, 45, 126—129.
HOFFMAN W.R. — HLA-DP antigens in patients with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, Arthr. Rheum., 1986, 29, 1 057—1 062.
HAKALA M., VAN ASSENDELFT, ILONEN J. — Association of different HLA antigens with various toxic effects of gold salts in rheumatoid arthritis, Ann. Rheum. Dis., 1986, 45, 1 977—1 982.
ILINCA DOINA, DRAGOMIRESCU TATIANA, DANIELESCU MARIA — Antigenitatea granulocitului neutrofil, Med. int., 1980, 32, 13—20.
ILINCA DOINA, ILIESCU CEZARINA, STUPARU MARIA, NAGHIU MALVINA, POPESCU DELIA, DANIELESCU MARIA, EPURE CONSTANŢA, APĂTEANU VLAD — Correlations between HLA antigens and diseases. Abstracts of the 3rd National Congress of Hematology and Blood Transfusions, Sofia, 21—22 oct., 1983.
ILINCA DOINA — Sistemul HLA, Bul. Acad. St. Med., 1984, 4, 113—121.
ILINCA DOINA, ILIESCU CEZARINA, STUPARU MARIA, DANIELESCU MARIA, DRĂGOI ANCA — Deficienţă de complement asociată cu antigenele HLA, A XIV Conf. Nat. de Hematologie Cluj, 23—25 mai 1985, (abstracts).
ILINCA DOINA, ILIESCU CEZARINA, STUPARU MARIA — Frecvenţa antigenelor HLA-DR la un lot de 50 donatori de sînge (notă preliminară), Sesiunea ştiinţifică a Centrului de Hematologie Bucureşti, Decembrie 1986, rezumate.
JARA QUEMADA D. şi colab. — HLA and rheumatic arthritis: a combined analysis of 440 British patients, Annals of Rheumatic Diseases, 1986, 45, 627—636.
KELLEY W. — Textbook of Rheumatology, Saunders Company, Philadelphia, 1981.
McKEMDRY şi colab. — Frecquency of HLA antigens in patients with psoriazis or psoriatic arhritis, Can. Med. Ass. J., 1984, 130, 411—415.
KHAN M.A., KAMMER G. — Study of HLA antigens in familial and sporadic rheumatoid arthritis, Tissue Antigens, 1983, 21, 35—38.
LEIRISOLLO M. — Chemotaxis in *Yersinia* arthritis HLA-B27 positive neutrophils show high stimulated motility *in vitro*, Arthr. Rheum., 1980, 23, 1 036—1 044.
MARCELLI BARGE A., POIRIER J.L., PREVOST P. — La determination de l'antigène HLA-B27. Indications et limites, Presse Méd., 1983, 12, 931—933.
Mc DEVIT H.O. şi colab. — Regulation of the immune response by the Major Histocompatibility System, New Engl. J. Med., 1980, 26, 1 514—1 517.
MILLER M., AARON STEPH, JACKSON J. — HLA gene frecquencies in children and adult with systemic onset juvenil rheumatoid arthritis, Arthritis and Rheumatism, 1985, 38, 146—149.

Scanned with OKEN Scanner

probleme de nefrologie

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi privind evoluţia şi tratamentul nefropatiilor glomerurale primitive

ION IOAN COSTICA • LIDIA TAINGIU

Ultimii 30 de ani au constituit ani de intensă activitate experimentală şi clinică în nefrologie. Pe baza datelor experimentale şi clinice, a studiilor histologice la microscopul optic, electronic şi în imunofluorescenţă, s-a ajuns la concluzia că majoritatea bolilor renale glomerulare şi un număr relativ mare de boli tubulointerstiţiale au mecanisme imunologice de producere.

Clasificarea mecanismelor de reglare a răspunsurilor imune apare din ce în ce mai complexă. O clasificare mai recentă (după R. Glassock) are în vedere tipul răspunsului imun (umoral sau celular), natura antigenului implicat (nativ renal, non nativ-non renal) şi sursa anticorpului (exogen sau endogen) (46) (tabelul I).

Mecanisme care interesează sinteza anticorpilor renali circulanţi. Anticorpii circulanţi (imunoglobuline secretate de limfocitele B) pot reacţiona cu oricare din cele 3 clase de antigen.

1. Antigen nativ (antigen structural renal) de exemplu glicoproteina membranei bazale glomerulare.

2. Non nativ, non renal, extrinsec, „plantat" pe structurile renale secundar unei afinităţi imunologice, biochimice sau electrofiziologice.

3. Antigen exogen sau endogen prezent în sîngele circulant.

În primele două situaţii reacţiile imunologice se produc la nivel renal în timp ce în ultima situaţie reacţiile au loc în circulaţie, complexele imune care rezultă depozitîndu-se ulterior în rinichi (25, 26, 46).

Teoretic, oricare clasă de imunoglobuline poate participa în această reacţie imună. Cel mai frecvent participă însă imunoglobulinele G.

În cazul antigenelor native şi al celor „plantate", distribuţia poate fi uniformă sau neuniformă, poate fi localizată numai la unele segmente ale nefronului sau la toate componentele structurale ale nefronului. În momentul în care anticorpii circulanţi reacţionează cu antigenul *in situ* se pot realiza o varietate de tipuri de depozite de imunoglobuline, puse în evidenţă prin studiul în imunofluorescenţă al biopsiilor renale.

Diferitele localizări ale depozitelor se asociază cu un spectru larg de modificări histologice şi funcţionale de la modificări exclusive ale peretelui capilar, pînă la modificări structurale ale mezangiului sau regiunilor tubulointerstiţiale.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

CLASIFICAREA MECANISMELOR IMUNOLOGICE ÎN BOLILE GLOMERULARE, VASCULARE ŞI TUBULOINTERSTIŢIALE
(DUPĂ R. GLASSOCK)

a) *Mecanisme care implică sinteza anticorpilor umorali circulanţi dependenţi de limfocitele B*

- Anticorpi care reacţionează cu antigeni renali nativi (ficşi, intrinseci)
  - Anticorpi exogeni care reacţionează cu:
    - antigenul clasic nefrotoxic GBM (nefrita Masugi)
    - antigenul GBM non clasic (nefrita Heymann pasivă)
    - antigenul mezangial
    - antigenul membranei bazale tubulare (TBM).
  - Anticorpi endogeni (autoanticorpi), care acţionează cu:
    - antigenul clasic GBM (nefrita Steblay, sindromul Goodpasture)
    - antigenul GBM non clasic (nefrita Heymann activă, glomerulonefrite spontane la iepuri)
    - antigen mezangial
    - antigenul membranei bazale tubulare (boala Brown-Norway)
    - antigenul Tamm-Horsfall
- Anticorpi care reacţionează cu antigen non nativi (plantaţi, extrinseci, străini) legaţi de structurile renale.
  - Anticorpi exogeni, care reacţionează cu:
    - concanvalin A (lectin)
    - DNA denaturat
    - IgG
    - proteine sanguine agregate
  - Anticorpi endogeni, care reacţionează cu:
    - IgG
    - serum albumină bovină cationizată
    - produse antigenice bacteriene (endostreptosin)
    - DNA denaturat
    - virusuri (?)
- Anticorpi care reacţionează cu antigen nerenal în circulaţie (boala cu complexe imune)
  - Antigen exogen, care reacţionează cu anticorpi exogeni
  - Antigen exogen (bacterial, viral, protozoar, helmintic) care reacţionează cu anticorpi endogeni
  - Antigen endogen (autolog), care reacţionează cu anticorpi endogeni (autoanticorpi)
    - antigen tisular normal (tiroglobulină, membrană eritrocitară, antigen HL-A)
    - antigen tisular anormal (antigen tumoral, DNA denaturat, antigen tisular combinat cu antigen medicamentos)

b) *Mecanisme care implică imunitatea mediată tisular* (hipersensibilitatea întîrziată, dependentă de celula T)

- Care reacţionează cu antigen renal nativ (fix, intrinsec)
  - anumite forme de nefrite tubulo-interstiţiale anti TBM
  - anumite forme de glomerulonefrite anti GBM (?)
  - proteina Tamm-Horsfall
- Care reacţionează cu antigen non nativ (plantat, extrinsec, străin) legat de structurile renale
  - faza autologă a nefritei cu ser nefrotoxic
  - boala cronică a serului.

Modele de depunere a imunoglobulinelor în bolile renale umane (46).

Depozite liniare de Ig de-a lungul membranei bazale glomerulare şi/sau tubulare:

— Boală cu anticorpi antimembrană bazală:

- sindrom Goodpasture
- glomerulonefrită idiopatică rapid progresivă cu semilune epiteliale, tip I

Scanned with OKEN Scanner

- anumite forme de nefrite idiopatice tubulointerstiţiale
- nefropatie membranoasă cu anticorpi anti-GBM.

— Boli nemediate de autoanticorpi (depozite pseudolineare):
- diabet zaharat cu nefropatie
- glomeruloscleroze focale şi segmentare (nefropatia la heroină)
- stadii avansate de glomerulonefrită poststreptococică
- glomerulonefrită cu leziuni glomerulare minime
- poliarterită nodoasă.

Depozite granulare de Ig de-a lungul membranei bazale glomerulare şi tubulare:

— Anticorpi circulanţi, care reacţionează cu un antigen glomerular şi/sau tubular intrinsec:
- glomerulopatia membranoasă idiopatică (anumite cazuri)
- nefrite tubulointerstiţiale cronice (cazuri rare).

— Anticorpi circulanţi, care reacţionează cu un antigen extrinsec legat de structuri tubulare şi/sau glomerulare:
- glomerulonefrite poststreptococice (?)
- boala serului (?)
- nefrita lupică (?
- glomerulopatii membranoase.

— Boală cu complexe imune circulante:
- nefrita lupică
- glomerulopatie membranoasă
- glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I
- nefropatie IgA.

— Boli neinduse de autoanticorpi (depozite pseudogranulare):
- scleroză focală şi segmentară (?)
- leziuni glomerulare minime?
- nefropatie IgM (?).

Reacţia unui anticorp circulant cu un antigen non renal exogen sau endogen din circulaţie, cu producerea de complexe imune circulante, a fost considerată multă vreme mecanismul major în bolile renale umane.

Deşi formarea complexelor imune circulante se întîlneşte frecvent, depozitarea lor în glomeruli nu se realizează în toate cazurile. Depozitarea complexelor imune în structurile renale denotă, mai degrabă, o prăbuşire a mecanismelor normale de fixare şi epurare, sistemul fagocitar din splină, ficat, sîngele circulant şi mezangiumul glomerular jucînd un rol important în acest proces. Profilul hemodinamic al circulaţiei capilare glomerulare şi peritubulare are o mare importanţă în îndepărtarea agregatelor imune.

Mecanisme care interesează imunitatea mediată celular. Odată cu apariţia noilor metode de studiu a celulelor limfoide şi a subclaselor lor constituente, a unei mai bune înţelegeri a controlului genetic al răspunsului imun a devenit evident că factorii mediaţi celular participă activ în diferite afecţiuni imunologice ale rinichiului.

Imunitatea mediată celular intervine în special cînd antigenul este non renal şi legat de structurile renale prin unele afinităţi speciale (imunologice biochimice, electrofiziologice).

Antigenul tisular renal nativ modificat sau nemodificat poate fi ţinta unui răspuns autoimun mediat celular.

Scanned with OKEN Scanner

Atît formarea umorală de anticorpi cît şi imunitatea mediată celular pot coexista, fiecare, sub control genetic separat.

Mediatorii agresiunii imunologice renale. Mecanismele patogenice descrise determină modificări tisulare prin activarea unei varietăţi de sisteme de mediatori. Aceşti mediatori pot fi de 2 feluri: solubili sau celulari.

Primii sînt reprezentaţi de o serie de produşi serici: peptide, acizi graşi, amine, activaţi din forme precursoare sau secretaţi din locuri de înmagazinare sau sintetizaţi *de novo*, ca răspuns la stimulul imunologic. Dintre aceştia, cel mai bine cunoscut şi studiat este complementul. Componentele cascadei complementului participă la producerea leziunilor tisulare fie direct, provocînd liză celulară, alterarea permeabilităţii de membrană şi/sau solubilizarea sau precipitarea complexelor imune, fie indirect, prin atingerea şi activarea polinuclearelor şi mononuclearelor (43,45,46).

Fibrinogenul şi proteinele coagulării participă la producerea leziunilor renale prin formarea trombilor localizaţi şi generarea de produşi peptidici biologic activi, care pot interacţiona cu complementul şi diferite celule (32).

Prostaglandinele şi tromboxanul pot fi sintetizaţi *de novo* la locul inflamaţiei imune şi pot produce modificări locale vasomotorii şi de permeabilitate vasculară. Formarea de kinine, eliberarea de histamină, producerea de angiotensină, participă de asemenea la fenomenele locale vasomotorii. Aceste modificări au corespondent histologic şi chimic (24,32,46).

Factorii celulari participă ca mediatori prin eliberarea locală de enzime, factori procoagulanţi limfo şi monokine.

Modificările locale sînt însoţite de proliferare celulară. Modificările induse de mediatori pot elibera noi antigene sau să le modifice pe cele existente favorizînd răspunsuri secundare umorale sau celulare şi perpetuîndu-se în acest fel o formă progresivă de alterare imunologică (tabelul II).

Fiecare pas în elucidarea patogeniei glomerulonefritelor a determinat noi încercări terapeutice.

Cu toate acestea, tratamentul glomerulonefritelor cronice primitive s-a schimbat foarte puţin în ultimii 30 de ani (7).

Medicaţia folosită se adresează verigilor procesului patogen. Se folosesc medicamente cu acţiune antiinflamatorie, antiexudativă (preparate cortizonice), acţiune antiinflamatorie şi de inhibare a acţiunii prostaglandinelor (indometacinul), medicamente imunosupresive (ciclofosfamida, clorambucilul), antiagregante (dipiridamolul), anticoagulante (heparina, antivitaminele K), în forme particulare de glomerulonefrite, medicamente care scad nivelul seric al IgA (difenilhidantoina în glomerulonefritele cu depozite de Iga), medicaţia antihistaminică şi antiserotoninică, alte metode terapeutice ca plasmafereza. În anumite forme se discută utilitatea transplantului renal, necesitatea dializei renale, urmată de transplant sau de „pulse-therapy“ (terapie cu doze foarte mari de preparate cortizonice, asociată sau nu cu citostatice).

Introducerea corticoterapiei în tratamentul „nefrozelor“ (Luetscher şi colab.) s-a făcut în urmă cu mai mult de 3 decenii, într-o perioadă cînd diagnosticul histologic pe biopsii renale şi microscopie electronică erau aproape inexistente, iar imunologia se afla de abia la început. Acest tratament a fost folosit mult timp ca tratament „standard“.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL II

MEDIATORI AI LEZIUNII RENALE INDUSE IMUNOLOGIC (46)

Mediatori	Efecte produse
I. *Solubili*	
Complement (C_3C_5)	— Chemoatracţie pentru polinucleare şi mononucleare — Modificări ale permeabilităţii glomerulare — Solubilizarea complexelor imune — Citoliză
Fibrinogen	— Coagularea localizată — Efect mitogen pe monocite (?)
Prostaglandinele (tromboxanii)	— Schimbări vasomotorii — Modificări de permeabilitate
Leukotrienele	— Hemoatracţie — Efecte vasomotorii
Kinine	— Efecte vasomotorii
Histamina	— Efecte vasomotorii — Modificări de permeabilitate
Angiotensina II	— Efecte vasomotorii
II. *Celulari*	
Polimorfonucleare	— Eliberare locală a enzimelor lizozomale cu digestia proteinelor structurale — Factori procoagulanţi
Mononucleare	— Eliberare locală de enzime lizozomale cu digestia proteinelor structurale — Factori procoagulanţi — Eliberare de factori mitogeni şi/sau de creştere
Trombocitele	— Procoagulanţi — Eliberarea de factori mitogeni şi/sau de creştere — Efecte vasomotorii
Limfocitele	— Citoliză directă (celule Killer)

Studiile experimentale şi experienţa clinică au arătat însă că tratamentul trebuie făcut diferenţiat, în raport cu diagnosticul histologic, stadiul bolii, vîrsta pacientului, afecţiuni asociate, răspunsul la tratament. S-a constatat din ce în ce mai mult, posibilitatea apariţiei efectelor secundare nedorite ale acestei medicaţii, mai ales la doze mari, cu folosire îndelungată.

Existînd astăzi o experienţă vastă, cunoscîndu-se mai bine evoluţia naturală în glomerulonefritele cronice primitive, posibilitatea apariţiei în foarte multe cazuri a remisiunilor spontane durabile sau a unei evoluţii îndelungate cu funcţie renală bună şi stabilă, corticoterapia se indică diferenţiat, cu particularităţi, pentru diverse forme de glomerulonefrite cronice idiopatice.

Medicaţia imunosupresivă, mai agresivă este rezervată pentru formele corticorezistente sau cu contraindicaţii la corticoterapie, sub supraveghere atentă clinică şi de laborator.

Eforturile de a influenţa inflamaţia glomerulară prin medicaţie antiinflamatorie nesteroidică (indometacin sau prin influenţarea procesului de coa-

Scanned with OKEN Scanner

gulare sau a funcţiei trombocitelor, deşi începute în urmă cu 20 de ani, nu s-au dovedit a fi încununate de succes (7).

S-a sugerat că antagoniştii histaminei şi serotoninei ar putea să scadă permeabilitatea vasculară, depunerea de imunocomplexe şi deci leziunile glomerulare, dar cu toate că aceste medicamente sînt eficiente în micşorarea leziunilor, în boala serului au foarte puţină influenţă în stagnarea leziunilor în bolile glomerulare umane.

Există tendinţa la reevaluarea tratamentului dietetic (restricţie de fosfor, restricţie calorică, dietă săracă în acizi graşi esenţiali şi îmbogăţire cu acid eicosapentaenoic) reevaluare care s-a dovedit eficace în nefrita lupică murină (7).

Cercetările experimentale au arătat rolul metaboliţilor acidului arahidonic în reglarea mecanismelor imune, a permeabilităţii vasculare şi inflamaţiei glomerulare.

Deoarece s-a demonstrat că glomerulonefrita experimentală de tip Heymann şi Anti GBM este accelerată prin inducerea hipertensiunii, se insistă pe tratamentul corect al hipertensiunii. În acest fel factorii de dietă şi cei hemodinamici pot deveni factori de limitare a evoluţiei.

În concluzie, în tratamentul glomerulonefritelor primitive se oscilează între scepticismul unor autori, care afirmă că nu s-a făcut nici un pas terapeutic (Bertani şi Remuzzi) (17) şi tendinţa altora de a încerca, în special în formele cu evoluţie rapidă la insuficienţă renală, tratamente cu doze foarte mari cu preparate cortizonice (*„Pulse-therapy"*) de scurtă durată, urmate sau nu de citotoxice, tratament anticoagulant, asociat cu antiagregante şi citotoxice.

Există puţină experienţă în ceea ce priveşte folosirea plasmaferezei în acest tip de nefropatii, iar transplantul renal este o soluţie folosită pentru unele forme de glomerulonefrite cronice idiopatice (48).

În cele ce urmează vom prezenta particularităţile evoluţiei şi tratamentului în glomerulonefritele cronice idiopatice cu:

— leziuni glomerulare minime, cu proliferare mezangială şi scleroză glomerulară focală;

— glomerulonefrite membranoase

— glomerulonefrite membrano proliferative

— glomerulonefrite cu depozite de IgA şi

— glomerulonefrite idiopatice proliferative extracapilare (cu evoluţie rapid progresivă).

Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare imune (nefroze lipoidice)

Pînă în anul introducerii biopsiei renale (1950), au existat multe limite şi confuzii în descrierea anatomoclinică a diferitelor tipuri de boli renale glomerulare, inclusiv a celor care se însoţeau de proteinurii masive. Termenul de „nefroză" a fost utilizat încă din 1905. Munk a introdus termenul de „nefroză lipoidică" în 1913, pentru a desemna un ansamblu sindromatic caracterizat clinic prin edeme, proteinurie, hipoproteinemie, hiperlipemie şi anatomic prin glomeruli integrii şi infiltraţie lipoidică a celulelor tubulare. Deoarece

Scanned with OKEN Scanner

elementele nefrozei lipoidice astfel definite pot apare și în boli generale, care asociază leziuni glomerulare difuze sau chiar leziuni glomerulare minime, s-a ajuns la concluzia că nefroza lipoidică nu este o boală autonomă, ci face parte dintr-un sindrom mai larg denumit „sindrom nefrotic" (28).

În special la copii, după excluderea cazurilor cu leziuni glomerulare difuze, rămîne un grup de bolnavi la care sindromul nefrotic apare ca primitiv, idiopatic, fără leziuni vizibile la microscopul optic, în totalitatea sau majoritatea glomerulilor.

Acest grup reprezentînd 75% din sindroamele nefrotice idiopatice ale copilului, se desemnează ca: „sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime," „sindrom nefrotic pur", „nefroza lipoidică adevărată" și din ce în ce mai frecvent cu termenul inițial de nefroză lipoidică

Frecvent, deci, la copii, sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime este prezent și la adulți, fiind responsabil pentru 10—30% din cazurile de sindrom nefrotic idiopatic.

La microscopul optic, glomerulii apar normali, fără îngroșarea pereților capilarelor. În celulele tubilor proximali există infiltrație lipoidică. Examenul în imunofluorescență nu evidențiază depuneri de imunoglobuline sau complement. Ca anomalii caracteristice la microscopul electronic, se înregistrează fuziunea pedicelelor podocitelor (descrisă din 1957), existînd o corelație pozitivă între gradul de fuziune a pedicelelor și mărimea proteinuriei.

Leziunile de scleroză glomerulară focală sînt prezente într-un număr mic de cazuri la copii (5—10%) și ceva mai mare (30—50%) la adulți.

Întrucît prezența acestor leziuni de scleroză focală glomerulară se corelează cu un răspuns nesatisfăcător la terapia cu corticosteroizi și cu o reducere progresivă a capacităților funcționale renale, există tendința multor cercetători să le considere ca expresie a unei suferințe glomerulare diferite de nefroza lipoidică. Ținînd cont de acest punct de vedere mai nou, vom discuta separat glomerulonefrita cu scleroză focală glomerulară.

Proliferarea mezangială și existența depozitelor mezangiale de IgM și C_3 pot apărea separat sau împreună la unii bolnavi cu nefroză lipoidică, corelîndu-se, ca și prezența sclerozei focale glomerulare, cu un răspuns nesatisfăcător sau tardiv la corticoterapie și posibilități crescute de reducere progresivă a funcționalității renale. Ținînd cont de acest punct de vedere mai nou, vom discuta separat glomerulonefrita proliferativă mezangială idiopatică.

În afara acestor puncte de vedere mai noi, există și alte opinii, după care nefroza lipoidică, nefropatia proliferativă mezangial idiopatică și scleroza focală glomerulară fac parte dintr-o aceeași afecțiune, glomerulonefrita idiopatică cu leziuni glomerulare minime (33).

Patogenia nefrozei lipoidice nu este cunoscută. Întrucît pierderea încărcăturii negative polianionice, generatoare de creșterea permeabilității glomerulare poate să apară prompt în transplantul renal efectuat unor astfel de bolnavi, s-a emis ipoteza unui factor circulant necunoscut, capabil să distrugă polianionii glomerulari. Identificarea acestui factor cu o limfochină, produsă de limfocitele T anormale, reprezintă o ipoteză nedemonstrată.

Evoluția naturală a sindromului nefrotic cu leziuni glomerulare minime este greu de apreciat, deoarece există foarte rare studii fără corticoterapie.

Frecvența remisiunilor spontane este dificil de apreciat. Ele au survenit în 4% din cazuri în seria lui Kleinknehht și Gubler și în 6% din cazurile lui Cameron. Se pare că 1/3 din aceste remisiuni spontane precoce sînt defini-

Scanned with OKEN Scanner

tive, celelalte fiind urmate de reșute. În rest, evoluția trebuie analizată în funcție de răspunsul la corticosteroizi în doze mari, din acest punct de vedere sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime clasificîndu-se în:

1. Forme corticosensibile, în care proteinuria dispare în cîteva săptămîni de la instituirea tratamentului.

2. Forme corticorezistente, în care proteinuria persistă sub tratament.

3. Forme cu corticosensibilitate parțială, în care persistă o proteinurie puțin importantă, ce nu antrenează modificări ale proteinelor plasmatice.

Această distincție, în funcție de răspunsul inițial la tratament, este justificată, deoarece același tip de răspuns se menține în evoluția ulterioară a bolii. Numai 1—3% din bolnavii inițial corticosensibili devin corticorezistenți, iar apariția corticosensibilității la un pacient inițial corticorezistent se înregistrează doar excepțional (33).

Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime corticosensibil. Semnele clinice și umorale dispar în 2—5, maximum 8 săptămîni de la inițierea tratamentului cu corticoizi în doze mari. El reprezintă 98% din nefrozele cu leziuni glomerulare minime ale copilului (după White și colab.) și 78—94% din nefrozele cu leziuni glomerulare minime la adult în principalele serii publicate.

După prima remisiune, evoluția este variabilă.

Remisiunea poate fi definitivă. În general, dacă nu apare recidivă după 18—24 luni, se vorbește de vindecare. Frecvența acestei vindecări în continuarea primei remisiuni variază în diferite serii de la 6 la 20—30%.

În 2/3 din cazuri apar reșute succesive. Bolnavii rămîn în general corticosensibili și au prognostic îndepărtat favorabil.

În 1/3 din cazuri reșutele sînt „corticodependente“ adică survin la oprirea tratamentului sau la scăderea dozei.

Apariția precoce a reșutelor după prima remisiune anunță de obicei o evoluție cu reșute frecvente și acestea sînt situațiile în care asocierea la tratament a imunodepresoarelor se impune.

Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime cu corticosensibilitate parțială. Este asimilat de unii autori formelor corticorezistente în timp, ce alții le consideră mai apropiate de formele corticosensibile, fiind uneori posibilă o remisiune completă după ACTH.

Sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime cu corticorezistență. Sindromul nefrotic se menține după 5—8 săptămîni de corticoterapie în doze mari. Reprezintă mai puțin de 10% din nefrozele copilului, 10—20% din sindroamele nefrotice cu leziuni glomerulare minime ale adultului și majoritatea sindroamelor nefrotice cu leziuni de scleroză glomerulară focală la orice vîrstă. Spre deosebire de alte tipuri de sindrom nefrotic, sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime și corticosensibile se caracterizează prin promptitudinea răspunsului terapeutic, indiferent de vîrsta bolnavului.

Deși studiile controlate sînt limitate, majoritatea cercetătorilor consideră că remisiunile sînt facilitate de corticosteroizi și că în grupurile tratate mortalitatea și morbiditatea este mai scăzută.

Tratament. Există multiple „programe terapeutice“ cu diverse preparate cortizonice sau scheme cu dozaj diferit. Redăm mai jos unul din programele actuale de tratament corticosteroidic în nefrozele lipoidice (după Warren E. Grupe).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul inițial cu Prednison. Se administrează 1—2 mg/kg corp/zi (60 mg/m² /zi), cu maximum 80 mg/zi, administrat oral, divizat în 3—4 prize, timp de maximum 8 săptămîni, sau 2—3 mg/kg corp/zi, administrat oral, într-o singură doză dimineața, o dată la două zile.

Tratamentul de întreținere cu Prednison. Se administrează fie 1—3 mg/kg corp/zi oral, o singură doză dimineața, o dată la două zile, fie intermitent 1—2 mg/Kg corp/ zi (20—45 mg/m² /zi) administrat oral în 3—4 prize, 3—4 zile consecutive pe săptămînă.

Tratamentul inițial se continuă pînă cînd dispare proteinuria, pe perioade care variază de la cîteva zile pînă la 8 săptămîni, apoi se trece la tratamentul de întreținere pe perioade variind de la o săptămînă la mai multe luni.

Recidivele sînt tratate prin reluarea tratamentului inițial, pînă la obținerea unui nou răspuns.

Atunci cînd există răspuns inițial la corticoizi, 87% din pacienți nu mai au proteinurie după 4 săptămîni și 90% după 8 săptămîni de tratament. Numai aproximativ 4% din bolnavi pot necesita un tratament inițial de 12 săptămîni, deși majoritatea terapeuților nu extind terapia inițială mai mult de 8 săptămîni.

Cînd încadrarea histologică este corectă și dozele de glucocorticoizi suficiente, adulții răspund la tratamente la fel de prompt ca și copii. De asemenea, și recidivele apar cu o frecvență asemănătoare (tabelul III).

TABELUL III

RĂSPUNSUL LA GLUCOCORTICOIZI ÎN SINDROMUL NEFROTIC CU LEZIUNI GLOMERULARE MINIME (DUPĂ WARREN E. GRUPE)

	Adulți	Copii
Nr. pacienți	143	462
Îmbunătățire — remisiune completă — remisiune parțială	85,3% 76,9% 8,4%	92,2% 82% 10,2%
Lipsă de răspuns	14,7%	7,8%
Recidivă	51%	71%
Recidive multiple	39%	44%
O singură recidivă	6%	11%

Recidivele frecvente, necesitînd tratamente prelungite cu doze mari, favorizează apariția diverselor efecte adverse cunoscute ale corticoterapiei (hipercorticism, tulburări de creștere la aproape jumătate din copiii tratați, hipertensiune arterială, infecții uneori severe, hemoragii digestive, tulburări electrolitice). Incidența insuficienței corticosuprarenale simptomatice este mică (sub 3%) fiind și mai redusă la cei cu tratament alternativ (doza administrată la 2 zile).

În decursul anilor s-a depus mult efort pentru a diferenția, pe baza criteriilor clinice și de laborator, sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime de alte cauze de sindrom nefrotic. Eforturile au fost stimulate și de faptul

Scanned with OKEN Scanner

că nu în toate cazurile informațiile date de puncția biopsie renală au o valabilitate absolută. Dintre criteriile clinice, folosite curent, fac parte: vîrsta mai tînără la debut, absența hematuriei, absența retenției azotate, a hipertensiunii, valorile normale ale fracțiunii C_3 a complementului seric și caracterul selectiv al proteinuriei (tabelul IV).

TABELUL IV

CARACTERISTICI CLINICE ALE SINDROMULUI NEFROTIC CU LEZIUNI GLOMERULARE MINIME (DUPĂ WARREN E. GRUPE)

	Copii	Adulți
Incidență/milion/an	16,1	2,2
Bărbați/femei	2/1	1/1
Proporția printre pacienții cu sindrom nefrotic	77%	23%
Ascita	comună	rară
HTA (diastolică)	10%	35%
Hematuria macroscopică	1,5%	0,8%
Hematuria microscopică	23%	19%
Retenția azotată	23%	34%
Scăderea nivelului seric de C_3	1,2%	2%
Index de selectivitate al proteinuriei mai mic de 0,1	61%	46%
Index de selectivitate al proteinuriei 0,1—0,2	27%	31%
Index de selectivitate al proteinuriei mai mare de 0,2	12%	23%

Există un număr semnificativ de pacienți cu sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime, care au unul sau mai multe semne care nu concordă cu definiția, de exemplu: 25% dintre copiii și 19% dintre adulții cu sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime cu diagnostic stabilit pe baza biopsiei renale au hematurie, deși absența hematuriei este o caracteristică pentru această afecțiune.

Semnificația prognostică a oricărui criteriu clinic sau biologic utilizat singur este minimă. De exemplu, proteinuria dispare complet la tratamentul cu glucorticoizi la 87% din pacienții fără hematurie. Totuși, 1/3 din cei care au hematurie pot prezenta un răspuns inițial bun la glucocorticoizi.

Același lucru este valabil și pentru cei cu retenție azotată sau hipertensiune.

Nivelul seric scăzut al fracțiunii C_3 a complementului, atît la copil cît și la adult, indică de obicei glomerulonefrită membrano-proliferativă și numai în unele serii pacienții cu nivel C_3 scăzut au avut răspuns bun la glucocorticoizi.

Indexul de selectivitate al proteinelor urinare poate să fie folosit drept criteriu de discriminare. La 96% din copiii cu sindrom nefrotic cu index de selectivitate al proteinuriei mai mic de 0,1%, biopsia renală evidențiază leziuni glomerulare minime. Răspunsul bun la glucocorticoizi la copiii nefrotici cu index de selectivitate mai mic de 0,1 este de 97%. Dar și o parte din pacienții cu proteinurie neselectivă reacționează în același mod. Un procent de 95% dintre copiii între 1 și 10 ani cu nivel normal al C_3 cu proteinurie selectivă, fără retenție azotată, hipertensiune sau hematurie, răspund inițial excelent la glucocorticoizi și aproximativ 95% din cei care au răspuns au în biopsia renală leziuni glomerulare minime.

Nici un criteriu, inclusiv cel bioptic, nu are o exactitate de 100%.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de copil, la adult sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime este mai rar întîlnit, hipertensiunea și hematuria apar mai frecvent, se întîlnește mai frecvent retenția azotată chiar de la debutul bolii, iar proteinuria neselectivă poate exista chiar și în caz de leziuni glomeruale minime.

Criteriile clinice și de laborator neavînd aceeași valoare ca la copil, puncția biopsie renală este considerată clinic ca fiind mult mai necesară, unii recomandînd-o în orice sindrom nefrotic instalat după vîrsta de 10 ani.

Medicamentele citotoxice. Sînt indicate în caz de recidive frecvente după tratamentul cu glucocorticoizi (prin recidive frecvente înțelegem, de exemplu, 2 recidive în 6 luni), la pacienți corticorezistenți, sau la cei cu contraindicații majore pentru corticoterapie.

Studii controlate, atît la copii cît și la adulți, nu au demonstrat eficacitatea azatioprinei.

— *Ciclofosfamida.* Eficacitatea sa este mai bună și toxicitatea mai mică atunci cînd se utilizează împreună cu glucocorticoizii. Se administrează oral în doză de 2—3 mg/Kg corp/zi, împreună cu steroizii, pe perioade de maximum 8—10 săptămîni. Dacă doza folosită este mai mică de 2 mg/Kg corp/zi recidivele apar la fel de frecvent ca la tratamentul cu prednison dat singur. La doze mai mari de 5 mg/Kg corp/zi efectele secundare apar în 100% din cazuri.

Durata tratamentului apare ca foarte importantă. Pentru durate mai mici de 30 de zile tratamentul este ineficace. Aproximativ 2/3 din cei tratați mai puțin de 6 săptămîni recidivează în primele 6 luni. 75% dintre cei tratați 6 săptămîni și 90% din cei tratați 12 săptămîni sînt creditați cu evoluție bună pînă la un an.

Răspunsul la tratament mai depinde de vîrsta pacientului și de momentul instituirii, în raport cu debutul bolii.

Pacienții mai mici de 8 ani recidivează mai rapid, comparativ cu cei mai mari de 8 ani. Se înregistrează recidive mai frecvente la bolnavii tratați în primii 2 ani de la debut, comparativ cu cei a căror boală evoluează de mai mulți ani.

Ca efecte secundare ale tratamentului cu ciclofosfamidă apar infecțiile, tulburări gastrointestinale, sterilitatea și amenoreea. Riscul mai mare de sterilitate se înregistrează la bărbați. Doza cumulativă pentru azospermie pare a fi situată între 150—250 mg/kg. Doze cumulative de 5 mg/kg corp/zi, administrate într-o perioadă mai scurtă de 60 de zile, nu duc la azospermie.

— *Clorambucilul.* Eficacitatea sa este mai mare și toxicitatea mai mică atunci cînd se administrează împreună cu glucocorticoizii. Poate produce remisiune la 92—100% din bolnavii corticodependenți sau care fac recidive frecvente sub tratament exclusiv cu corticosteroizi. Se administrează oral în doză de 0,2—0,3 mg/Kg corp/zi, împreună cu corticosteroizii, pe perioade de 10—12 săptămîni. Doze mai mici de 0,1 mg/kg corp/zi nu sînt eficiente iar cele mai mari de 0,3 mg/kg corp/zi sînt toxice. Evaluările pe termen lung au arătat că 96% din copiii tratați sînt încă în remisiune după 1 an, 84% după 3 ani și 70% după 5 ani.

Ca efecte secundare, oligospermia a fost observată la 60 de zile de tratament cu doze cumulative de 6 mg/kg și azospermia la 7 luni cu doze cumulative de 15 mg/kg. Toxicitatea gonadală a fost observată la pacienții tratați mai mult de 4 luni (16 săptămîni), deci o durată mai mare decît este necesar.

Scanned with OKEN Scanner

Din compararea eficacității ciclofosfamidei și clorambucilului, rezultă că ambele medicamente sînt eficace, răspunsul fiind dependent de doză, de durata tratamentului, de vîrsta pacientului și de durata bolii. Toxicitatea acută pare mai mică la clorambucil. Efectele bune produse de clorambucil sînt mai stabile și mai durabile, comparativ, cu cele obținute cu ciclofosfamidă. S-ar părea, deci, că ar exista un avantaj terapeutic al clorambucilului asupra ciclofosfamidei.

Redăm un studiu al lui Warren E. Grupe asupra evoluției pacienților cu sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime la 1—9 ani de la instalarea bolii (tabelul V).

TABELUL V

EVOLUȚIA BOLNAVILOR CU SINDROM NEFROTIC
(DUPĂ WARREN E. GRUPE)

	Nr. pacienți	Durata observației (ani)	Starea				
			Remisiune după medicație	Recăderi continui %	Proteinurie persistentă	Moarte	
						Total	Datorită insuficienței renale
Adulți	117	0,6—19	51	22	13	14	1,5
Copii	371	1—15	60	21	12	7	1,8

Mortalitatea este redusă în sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime: 1,5—6,7% la copii și 10—18% la adulți. Decesul prin insuficiență renală se înregistrează relativ rar la toate vîrstele. Peste 80% din decese se datorează infecțiilor, hipovolemiei, toxicității steroizilor și imunosupresoarelor. Scăderea numărului acestor cazuri în ultimii 20 de ani se datorează unei terapii medicamentoase mai bine conduse și controlului complicațiilor infecțioase prin antibiotice.

Transplantul renal. În 1972 Hoyer a raportat 3 cazuri de recidivă a nefropatiei după transplant, cu reapariția sindromului nefrotic. Întrucît astfel de recidive au fost publicate și de alți autori, s-a considerat că transplantul renal ar fi contraindicat. O astfel de atitudine s-a dovedit nejustificată, întrucît recidivele nu sînt constante și apar numai în cazul în care nefropatia a avut o evoluție rapidă către insuficiență renală terminală.

Glomerulonefritele proliferative mezangiale idiopatice

Reprezintă posibile entități morfologice, care în microscopia optică se caracterizează prin creșterea celularității și matricei mezangiale a tuturor glomerulilor, cu pereți capilari și membrane bazale fără îngroșări și depozite, absența aderențelor și semilunelor epiteliale, a anomaliilor tubulare și interstițiale.

Un număr de glomerulopatii (nefrita lupică, nefropatia cu depozite de IgA, nefrita din purpura Henoch Schönlein, glomerulonefrite postinfecțioase) pot prezenta același tip de leziuni histologice, diferențierea lor de cele idi-

Scanned with OKEN Scanner

opatice realizîndu-se prin coroborarea datelor clinice, de laborator prin studiul morfologic la microscopul electronic și în imunofluorescență.

Prevalența exactă a acestor glomerulonefrite idiopatice nu este cunoscută. Tabloul lor histologic se întîlnește în mai puțin de 5% din biopsiile renale ale copiilor cu sindrom nefrotic și probabil că frecvența nu este mai mare nici la adulți.

Clinic se definesc prin proteinurie moderată, hematurie în 30—80% din cazuri, de obicei, microscopică, mai rar macroscopică și hipertensiune prezentă la 1/3 din pacienți.

Afecțiunea poate evolua cu sindrom nefrotic și/sau insuficiență renală cronică.

Laboratorul arată complexe imune circulante în 50—70% din cazuri, valori normale ale complementului seric, absența anticorpilor antinucleari, a factorului reumatoid și ASLO la valori normale.

Examenul de imunofluorescență al biopsiilor renale poate evidenția depozite granulare de IgM în mezangium și chiar în pereții capilarelor, motiv pentru care a fost uneori utilizat termenul de „nefropatia mezangială IgM". Atunci cînd depozitul evidențiat se dovedește a fi IgA, este mai corectă încadrarea cazului ca nefropatie cu depozite de IgA. Unii bolnavi au depozite mezangiale de IgG sau C_3 sau nu au nici un fel de depozite. Nu se înregistrează niciodată depozite dense în membrana bazală glomerulară.

Din cauza frecvenței relativ mici a acestei forme histologice de glomerulonefrită idiopatică nu există pînă în prezent studii terapeutice. În general, în cazurile cu proliferare mezangială medie și fără depozite în imunofluorescență, tratamentul este similar cu cel aplicat în sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime. Pentru bolnavii cu proliferare mezangială marcată și depuneri de imunoglobuline, încercările terapeutice cu glucocorticoizi nu au dat rezultate favorabile.

În cazul bolnavilor cu glomerulonefrite proliferative mezangiale idiopatice cu hematurie și/sau proteinurie nenefrotică se recomandă observație, fără terapie.

Din datele cunoscute pînă în prezent, evoluția nu pare influențată de terapie. Modalitatea evolutivă cea mai obișnuită se caracterizează prin proteinurie, rezistentă la corticoterapie și evoluție către insuficiență renală cronică, în timp de cîțiva ani. Există totuși și bolnavi, care înregistrează remisiuni spontane sau postterapeutice. Repetarea biopsiilor renale arată că leziunile mezangiale persistă chiar și în cazul celor care prezintă remisiuni. Atunci cînd biopsia evidențiază leziuni de scleroză focală sau segmentară, de regulă există rezistență la tratament și evoluție către insuficiență renală cronică (11, 54).

Glomerulonefritele idiopatice cu scleroză focală glomerulară

Reprezintă o posibilă entitate morfoclinică, care în microscopia optică se caracterizează prin leziuni de scleroză focală (interesînd numai o parte din glomeruli) și segmentară (interesînd numai o parte din ansele capilare), rezultînd din expansiunea matricei mezangiale, urmată de colabarea și răsucirea capilarelor adiacente, apariția unor depozite hialine intracapilare PAS

Scanned with OKEN Scanner

pozitive, aderențe la capsulă și adeseori celule spumoase și proliferare extracapilară focală. În restul glomerulilor există de obicei leziuni glomerulare minime (nefroză lipoidică). Leziuni de atrofie tubulară și infiltrație interstițială însoțesc scleroza glomerulară. Depozite de IgM și C_3 sînt uneori prezente focal în glomerulii lezați și mai rar sub formă difuză în mezangiu. Prevalența acestor leziuni este apreciată la 5—15% din totalul bolnavilor cu sindrom nefrotic idiopatic.

Patogenia leziunilor nu este cunoscută, fiind probabil asemănătoare în mare cu cea a nefrozei lipoidice, dar cu particularități de severitate dependente de teren sau de intervenția unor factori asociați. Disfuncția mezangială pare să preceadă și să determine apariția sclerozei focale pe o cale similară cu cea considerată pentru toate glomerulonefritele cronice.

Clinic, se prezintă cu o serie de caracteristici care permit în mare măsură diferențierea acestei nefropatii de grupul mare al nefrozei lipoidice. Frecvența mare a hematuriei (65%), prezența HTA (10%) și a insuficienței renale (10%) și adeseori piuria sterilă, se asociază cu o proteinurie neselectivă nefrotică și relativ rar de tipul proteinuriei asimptomatice.

Laboratorul nu evidențiază modificări particulare, cu excepția incidenței crescute a hematuriei și a caracterului neselectiv al proteinuriei.

Numai aproximativ 15—20% din bolnavi răspund la tratamentul corticosteroid, adeseori după luni sau ani de tratament, ceea ce justifică în fiecare caz o încercare terapeutică, cu schemele folosite în nefroza lipoidică. Un răspuns terapeutic se corelează cu un prognostic bun, în mare parte similar cu cel al nefrozei lipoidice. Ciclofosfamida și clorambucilul pot crește frecvența și durata remisiunilor produse de corticoterapie, în timp ce imunosupresivele par inactive (21).

Majoritatea bolnavilor, îndeosebi cei cu proteinurie nefrotică, hematurie și hipertensiune, nu răspund la corticoterapie și dezvoltă insuficiență renală cronică terminală în decurs de aproximativ 10 ani (5).

În afara răspunsului la corticoterapie, valorile non nefrotice ale proteinuriei reprezintă un important criteriu de prognostic favorabil.

Recurența nefropatiei este deosebit de mare și precoce în rîndul bolnavilor transplantați și corelată cu hipercelularitatea mezangială, evoluția rapid progresivă a insuficienței renale cronice (sub 3 ani) și gradul ridicat de histocompatibilitate cu donatorul (5, 21).

Glomerulonefritele extramembranoase (membranoase)

Reprezintă o entitate anatomoclinică caracterizată morfologic prin prezența de depozite pe versantul extern al membranei bazale glomerulare și clinic prin proteinurie, asociată sau nu cu sindrom nefrotic și hematurie, de cele mai multe ori microscopic.

Descrierea inițială a fost făcută de Bell, care a grupat sub numele de glomerulonefrite membranoase cazurile de nefroză lipoidică, în care pereții capilarelor glomerulare erau îngroșați. Jones și Churg folosind cupe fine și coloratie argentică au arătat prezența depozitelor pe versantul epitelial al membranei bazale. Berger și colab., aplicînd imunofluorescența la biopsiile renale, au arătat fixarea constantă pe depozite a serului anti-IgG.

Scanned with OKEN Scanner

Studii experimentale au permis producerea unor leziuni glomerulare asemănătoare celor umane și au demonstrat existența în leziuni a unor depozite de imunocomplexe solubile (2).

În clinică, au fost identificate glomerulonefrite membranoase secundare, de etiologie cunoscută, asociate cu diverse afecțiuni sau secundare unor medicamente și toxice exogene. În majoritatea acestor cazuri s-a putut identifica antigenul incriminat și s-a demonstrat un mecanism imunologic, în care rinichiul pare să dețină un rol pasiv.

Principalele etiologii ale glomerulonefritelor membranoase secundare sînt (8, 19, 20, 41, 42, 44, 46, 56):

— Infecțiile:
- hepatită cronică cu virus B
- sifilis (congenital sau cîștigat)
- schistosomiază
- filarioză
- malarie *(plasmodium malariae)*
- poststreptococică (foarte rare)

— Bolile de sistem:
- lupus eritematos sistemic
- boală mixtă a țesutului conjunctiv
- poliartrită reumatoidă
- sindrom Sjögren
- dermatomiozită.

— Neoplaziile:
- tumori solide (carcinom de colon, plămîn, stomac, sîn, rinichi)
- limfoame
- leucemii
- tumoare Wilms
- alte tumori (feocromocitom)

— Medicamentele
- săruri de mercur
- săruri de aur
- D-penicillamină
- Captopril
- Probenecid
- Tridion, paramethadion

— Cauze endocrine:
- tiroidită
- diabet (anomalii asociate, probabil necauzative)

— Alte boli:
- rejet de allogrefă
- sindrom Gardner-Diamond
- sindrom Fanconi
- anemie drepanocitară
- tromboză de venă renală (modificare asociată, necauzativă).

Excluzînd aceste etiologii, rămîn un număr de cazuri ce pot fi desemnate ca glomerulonefrite membranoase primitive sau idiopatice. În prezent, se au în vedere mai multe tipuri morfologice de glomerulonefrite membranoase, corelabile parțial cu evoluția naturală sau postterapeutică.

După criterii evidențiabile la microscopul electronic se descriu 3 tipuri morfologice de glomerulonefrite membranoase:

— tipul I, cu depozite mici, slab argirofile, pe versantul extern al peretelui, localizată la anumite segmente ale peretelui și lăsînd indemne unele

Scanned with OKEN Scanner

anse glomerulare; materialul membranoid argirofil se insinuează între depozite, corespunzînd micilor spiculi; depozitele extramembranoase sînt mai dense decît *lamina densa*, care rămîne omogenă și de grosime normală; pedicelele celulelor epiteliale apar parțial fuzionate;

— tipul II, cu *lamina densa* neomogenă, fie îngroșată, fie subțiată, și rețeaua mezangială crescută, deseori cu depozite anormale; celulele epiteliale au pedicelele parțial sau complet fuzionate, iar celulele endoteliale sînt adesea turgescente, bogate în organite citoplasmatice și vilozități;

— tipul III, cu depozite dispuse uneori în straturi succesive pe fața externă a *laminei densa*, înconjurată de o rețea de substanță membranoidă; în jurul depozitelor se formează 2 benzi de material membranoid, care se pot uni la intervale regulate.

Unii autori (Ehrenreich, Rosen, Row) descriu și un tip IV, în care pereții sînt foarte îngroșați, remaniați, cu lumenul capilar îngustat. Fiind adesea greu de diferențiat de tipul III, cei mai mulți autori (Bariety, Ducrot, Erwin, Habib) păstrează clasificarea în trei tipuri morfologice.

De remarcat că leziunile tubulointerstițiale nu au nici o specificitate, au frecvență și intensitate variabilă. Leziunile vasculare nu au de asemenea specificitate, pot avea aspect de endarterită fibroasă, în special în tipul III.

Evoluția naturală a glomerulonefritelor membranoase idiopatice pare să depindă de mai mulți factori (29, 44, 46).

1. *Vîrsta pacientului* — Pe serii mari de bolnavi s-a arătat că atunci cînd boala este diagnosticată la copii și adolescenți ea evoluează foarte frecvent, spontan, către remisiune parțială sau completă și foarte rar spre insuficiență renală cronică progresivă. Și la adult există posibilitatea unei astfel de evoluții favorabile, dar remisiunea completă se înregistrează mai rar, în 16% din cazuri (Row), comparativ cu cele 42% afirmate pentru copii (Habib).

Remisiunea clinică completă nu este totuși sinonimă cu vindecarea. Anomaliile urinare și biochimice dispar, dar leziunile histologice pot persista, astfel încît semnificația prognostică a remisiunilor clinice complete, poate fi apreciată numai cu ajutorul biopsiilor iterative.

În general, se consideră că evoluția spre insuficiență renală cronică apare frecvent la subiectul în vîrstă. Dacă la copii o astfel de evoluție se întîlnește în 10% din cazuri, la adulți se constată de obicei în 30% din cazuri, iar în anumite serii chiar la 60% din bolnavi. De obicei, însă, evoluția este lentă, în decurs de mai mulți ani. Uneori această evoluție progresivă poate să se datoreze unei tromboze de vene renale sau asocierii unei proliferări extracapilare (Kassen și Moorthy). Întrucît hipertensiunea arterială apare în aproximativ 30% din cazuri, există, de asemenea, posibilitatea ca afectarea renală vasculară, secundară hipertensiunii, să fie responsabilă de evoluția mai frecventă către insuficiență renală cronică la adult. Nu se cunoaște exact relația dintre afectarea glomerulară și apariția hipertensiunii în acest tip de glomerulonefrite. Există și autori, care pe baza studierii unor serii mari susțin că nu există argumente suficiente pentru a afirma categoric că odată cu înaintarea în vîrstă prognosticul funcțional renal se înrăutățește (Glassock).

2. *Sexul* — Studierea unei serii mari de bolnavi indică un prognostic mai bun pentru sexul feminin.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Zona geografică* — Prognosticul bolii pare mai bun în cazurile studiate în Japonia, Asia de Sud-Est și în anumite zone din Europa. Nu se știe dacă aceste diferențe se explică prin factori genetici sau factori etiologici (aprecierea nefăcîndu-se strict pentru grupul glomerulonefritelor membranoase idiopatice).

4. *Factori genetici* — Anumite gene HLA par să influențeze evoluția de lungă durată a glomerulonefritelor membranoase idiopatice. Unii cercetători au constatat o prevalență crescută a haplotipului HLA-B 18, BfF1, DR w 3 la pacienții cu evoluție progresivă către insuficiență renală cronică (Glassock).

5. *Stadiul bolii în momentul diagnosticării* — Atunci cînd boala este diagnosticată într-un stadiu avansat (aspect histologic 3 sau 4), cînd se asociază cu HTA și cu scădere marcată a filtrului glomerular, prognosticul este defavorabil.

Semnificația prognostică a diverselor tipuri histologice este încă controversată. Pentru unii autori (Ehrenreich, Bariety, Törnroth), diversele tipuri morfologice ar corespunde unei progresii a leziunilor în timp (tipul I ar corespunde debutului bolii în timp ce tipul III, IV ar reprezenta glomerulonefrite extramembranoase, care evoluează de mai mulți ani). Există însă multe excepții de la această regulă. Astfel, dintre 89 de pacienți dintr-o serie (Hamburger) în care s-au realizat biopsii renale în primul an de la debutul aparent al bolii, 64 (72%) aveau leziuni histologice de tip II, 19 (21%) de tip I și 6 (7%) tip III.

Orice încercare de schematizare a istoriei naturale este dificilă datorită imposibilității de a aprecia debutul real al bolii. S-a demonstrat că leziunile de tipul II pot evolua la tipul I, tipul I la dispariția leziunilor fără să treacă la tipul II sau III. Unii pacienți păstrează, de-a lungul anilor, neschimbat, același tip de leziune.

Este, de asemenea, dificil să se stabilească corelații între semnele clinice și tipul lezional, sindromul nefrotic de exemplu, putînd să apară în oricare din tipurile histologice. Concluzia, la care s-a ajuns, este că aspectul histologic nu permite o apreciere certă asupra evoluției pe termen lung și că nu există nici o corelație între apariția remisiunilor parțiale sau totale și modificările histologice renale.

6. *Asocierile*, care înrăutățesc prognosticul, sînt îndeosebi tromboza venelor renale și diabetul zaharat.

7. *Severitatea și evoluția proteinuriei* — O proteinurie foarte mare (mai mare de 10 g/zi) se corelează frecvent cu evoluția spre insuficiență renală, în timp ce proteinuriile mai mici de 2 g/zi se asociază rar cu astfel de evoluții (12, 49).

Pacienții cu remisiuni complete și durabile ale proteinuriei, de obicei nu evoluează către insuficiență renală.

În tabelul VI redăm evoluția naturală a unei serii de 103 pacienți cu glomerulonefrite membranoase urmăriți cel puțin 1 an (Hamburger) (28).

Din totalul bolnavilor cu glomerulonefrită membranoasă idiopatică, 40,7% au evoluat către remisiune (parțială sau completă), 40,7% au avut o evoluție stabilă și 17,4% au evoluat către insuficiență renală cronică. Dacă pentru aceeași serie se exprimă prognosticul glomerulonefritei membranoase cu ajutorul mediei de supraviețuire, se constată că, după 10 ani, 76% din pacienți sînt în viață.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VI

EVOLUȚIA BOLNAVILOR CU GLOMERULONEFRITE MEMBRANOASE (DUPĂ HAMBURGER)

Simptomatologie inițială	Nr. cazuri	Remisiune clinică (nr. cazuri)	Ameliorare (dispariția SN) nr. cazuri	Persistența simptomatologiei (nr. cazuri)	Apariția SN (nr. cazuri)	IRC (nr. cazuri)
Cu SN	63	12	18	16	—	17
Fără SN	40	12	—	26	1	1
Total	103	24	18	42	1	18
		23,3%	17,4%	40,7%		17,4%

SN = sindrom nefrotic

Într-o altă serie (Glassock) după mai mulți ani de urmărire, 50% din pacienți intră în remisiune completă sau parțială, durabilă, 20—30% evoluează către insuficiență renală terminală, 10—15% mor prin cauze nerenale, 10—20% rămîn în viață cu o proteinurie persistentă, nenefrotică.

Aceste date, referitoare la evoluția naturală a glomerulonefritelor membranoase idiopatice, fac ca evaluarea tratamentului să devină dificilă și discutabilă (49).

Studii terapeutice necontrolate, efectuate cu corticosteroizi sau imunosupresoare, nu au adus dovezi certe privind o modificare a evoluției naturale a bolii. În timp ce unii (Row) ajung la concluzia că tratamentul cu corticosteroizi este ineficace și că se obțin mai multe ameliorări la pacienții netratați, alții (Ehrenreich) susțin că tratamentul cu corticosteroizi reduce proteinuria, întîrzie evoluția la insuficiență renală și scade mortalitatea. Din 1970 sînt în urmărire sau încheiate 7 studii de tratament controlat (tabelul VII).

Datele prezentate în aceste studii controlate arată că:

1. Terapia cu corticosteroizi în doză mică (sub 30 mg prednison/zi) cu durata de pînă la 6 luni este ineficace, chiar și atunci cînd se combină cu azatioprină (36, 37).

2. Ciclofosfamida sau azatioprina, în doză de pînă la 2,5 mg corp/zi, timp de pînă la 1 an, nu se dovedesc eficace.

3. Corticosteroizii în doze mari (prednison 2 mg/kg corp/la 2 zile) administrați mai mult de 8 săptămîni, nu ameliorează proteinuria, dar tind să stabilizeze funcția renală în decursul a 2 ani de observație.

4. Clorambucilul, în doză de 0,1—0,2 mg/kg corp/zi, apare ca cel mai eficient.

O încercare de tratament combinat cu ciclofosfamidă, varfarină și dipiridamol este în studiu în Australia, după un raport prealabil favorabil (Laver și Kincaid — Smith).

În momentul de față se recomandă să se administreze doze mari de corticosteroizi (100—150 mg la două zile) pe o perioadă limitată de 8 săptămîni, urmată de o scădere treptată în decurs de 8 săptămîni. Aceasta terapie ar conferi o producție parțială în evoluția bolii renale la pacienții predispuși la insuficiență renală, în cei 3—5 ani din momentul descoperirii bolii. Folosirea imunosupresivelor îndeosebi a clorambucilului, se rezervă pacienților refractari la steroizi sau celor cu deteriorare progresivă a funcției renale.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ

Studiul	Nr. cazuri	Medicamente	Durata	Rezultate	Toxicitatea medicamentelor
Black 1970	19	Prednison 20—30 mg	2—4 ani	ineficient	nesemnificativă
Coggins 1977	83	Prednison 2 mg/kg la 2 zile pentru 2 luni	2 ani	eficientă, fără insuficiență renală	—
Medical Research Council 1971	14	Prednison 20 mg + azatioprină 2,5 mg/kg	6—12 luni	ineficient	nesemnificativă
Western Canadian Study Group 1976	9	Azatioprină 2,5 mg/kg	1 an	ineficient	nesemnificativă
Lagrue 1975	41	Azatioprină 2—3 mg/kg sau Clorambucil 0 1—0 2 mg/kg pentru 1 an	2 ani	ineficient Clorambucil eficient la sfîrșitul studiului	Azatioprină-oprit în 3 cazuri 1 leucemie limfatică cronică
Donadio	22	Ciclofosfamidă 1,5—2,5 mg/kg	1 an	ineficient	tranzitorii
Australian Working Party 1977	40	Ciclofosfamidă Warfarin în doze în care prelungirea timpului de protrombină de 2—2,5 ori față de normal Dipiridamol 400 mg	Progresiv	—	tratamentul oprit în 4 cazuri

În cazul tratamentelor de lungă durată trebuie luate în considerare efectele secundare ale tratamentului și asigurată supravegherea atentă a bolnavului. Efectele tratamentului de durată cu doze mici de corticosteroizi nu sînt cunoscute. Un efect favorabil este sugerat de unele studii necontrolate. Din nefericire, tratamentul de lungă durată cu glucocorticoizi poate fi potențial dăunător pentru bolnavii cu tendință la evoluție spontană către remisiune completă sau parțială și fără risc de instalare a insuficienței renale cronice. Decizia de a trata sau a nu trata, apare astfel bazată pe aprecierea raportului risc beneficiu. Riscul în tratamentele scurte cu doze mari alternative este mic și există beneficiul potențial al unei întîrzieri în apariția insuficienței renale cronice. Pare logic să se aplice tuturor pacienților cu glomerulonefrită membranoasă idiopatică cel puțin o astfel de cură, dacă nu există contraindicații și dacă pacientul nu are semne de afectare funcțională renală. Bolnavii cu glomerulonefrită membranoasă idiopatică, care evoluează către insuficiența renală cronică progresivă sînt candidați la dializă și/sau transplant, deși boala poate să recidiveze pe rinichiul transplantat în mai puțin de 10% din cazuri. Majoritatea deceselor în glomerulonefritele membranoase

Scanned with OKEN Scanner

sînt datorate unor complicații cardiovasculare sau tromboembolice, complicațiilor tratamentului energic sau prelungit cu glucocorticoizi și medicație citotoxică sau agravării unor stări în care glomerulonefrita membranoasă, zisă idiopatică, era de fapt o determinare secundară a unei afecțiuni mult timp ignorată (lupus eritematos diseminat, neoplasme, afecțiune hepatică).

Glomerulonefritele membranoproliferative idiopatice (GNMP)

Reprezintă o formă de glomerulonefrită difuză primitivă, caracterizată prin mărirea, cu eventuale accentuări, a lobulării glomerulilor, datorită proliferării celulelor și matricei mezangiului însoțită de îngroșarea pereților capilarelor glomerulare. S-a observat că (Gotoff și colab., West și colab.) acest tip de glomerulopatie se asociază frecvent cu hipocomplementemie (scăderea C_3), iar examenul în imunofluorescență a evidențiat prezența de depozite la nivelul glomerulilor. Studii făcute la microscopul optic și electronic au permis separarea a două tipuri de GNMP, după localizarea și tipul depozitelor din pereții capilarelor glomerulare. În tipul I pereții capilari apar dublu conturați, iar depozitele sînt localizate la nivelul mezangiului și subendotelial, membrana bazală glomerulară fiind intactă. În tipul II îngroșarea peretelui capilar se datorește prezenței unor depozite foarte dense, localizate în membrana bazală glomerulară. Astfel de depozite dense sînt prezente, de asemenea, în capsula Bowman și în membrana bazală tubulară. Această formă a bolii este cunoscută sub denumirea de „GNMP cu depozite dense intramembranoase" sau „boala cu depozite dense". A fost descris și un tip III de GNMP (Strife), în care există depozite subendoteliale și subepiteliale contigue, asociate cu rupturi, reduplicare și aspect lamelar al *laminei densa*.

Diagnosticul GNMP idiopatice se pune pe datele pozitive clinice și histologice, după excluderea altor afecțiuni în care există un aspect histologic asemănător, asociat însă cu date anamnestice, clinice și paraclinice, ce sugerează o anumită etiologie sau încadrarea suferinței renale într-o boală generală. Astfel, un aspect identic la microscopul optic și electronic cu GNMP tip I se poate observa în glomerulonefritele secundare din lupusul eritematos diseminat, endocardita bacteriană, forma microscopică a poliarteritei nodoase, purpura reumatoidă și ciroza hepatică (22).

Aspectul histologic de GNMP, tip II, apare frecvent la bolnavii cu lipodistrofie parțială, după infecții streptococice, infecții cu Candida, infecții cu Mycoplasma pneumoniae (13).

Studiile în imunofluorescență și datele serologice implică un mecanism imunologic în patogenia GNMP. Aceste mecanisme imunologice par să fie diferite în cele două tipuri de GNMP. În tipul I, depozitele glomerulare sînt constituite dintr-un material capabil să activeze complementul pe calea clasică și par să joace un rol în constituirea leziunilor glomerulare. Au fost incriminate antigene exogene (virale, bacteriene) și endogene. La ora actuală nu există certitudinea dacă complexele imune, activînd complementul pe calea clasică, ar fi responsabile de leziunile din GNMP.

Scanned with OKEN Scanner

În GNMP tip II, complementul este activat pe calea alternă, dar nu există la ora actuală nici o dovadă că leziunile glomerulare sînt consecința acestei activări.

Frecvența GNMP este diferit raportată de autor, reprezentînd 8% din glomerulopatii (Habib, Levy), 11% din cazurile cu proteinurie masivă (Ogg și colab.), 17% dintre glomerulonefritele cronice (Antoine-Faye), 5% din glomerulopatii (Kinkaid-Smith , 6% (White) și 13% (Habib) din sindromul nefrotic al copiilor.

Frecvența este mai mare la adolescent și la adultul tînăr. Tabloul clinic este identic în cele două varietăți histologice și reprezentat prin: sindrom nefrotic în 1/3 din cazuri, sindrom nefrotic + hematurie macroscopică + hipertensiune arterială — insuficiență renală în rest.

Elementele clinice, care sugerează GNMP în cursul unui sindrom nefrotic, sînt reprezentate de: sindrom nefrotic marcant sau persistent după o lună de tratament, prezența anemiei, hiperazotemiei și — mai ales — a hipocomplementemiei persistente.

Evoluția naturală este foarte variabilă de la rapid progresivă la benignă, cu proteinurii moderate permanente, izolate sau asociate cu hematurii macroscopice recidivante. Există posibilitatea apariției unor remisiuni spontane prelungite, urmate însă adesea de reșute. Astfel, în unele serii (Habib) 20 din 129 pacienți au avut remisiuni complete, spontane și existența acestei posibilități trebuie avută în vedere în analiza rezultatelor terapeutice. Prognosticul pe termen lung este însă nefavorabil. Pe aceeași serie, mortalitatea a fost de 6%/an în primii 10 ani de la stabilirea diagnosticului. Alți autori (Cameron și colab.) raportează o supraviețuire de 77% la 5 ani, cu un declin al curbei peste 8 ani și o supraviețuire mai mică de 25% după 10 ani.

Elementele de prognostic nefavorabil sînt reprezentate de sindromul nefrotic permanent, alterarea funcției renale în momentul diagnosticului, absența remisiunilor clinice, prezența hematuriei macroscopice. Corelațiile anatomoclinice nu evidențiază diferențe sensibile de simptomatologie și evoluție între tipul I și II, deși unii autori consideră tipul I, ca avînd un prognostic mai defavorabil.

Tratament. Majoritatea rezultatelor terapeutice care au fost raportate, se bazează pe studii retrospective. Sînt destul de puține studiile controlate.

În tabelul VIII sînt înregistrate rezultatele unor studii controlate.

Din aceste studii rezultă că prednisonul, în doză mică, administrat singur sau în combinație cu azatioprina, nu are eficiență terapeutică. Se înregistrează în general o mortalitate crescută prin cauze cardiovasculare și în unele studii (Medical Research Council) agravarea insuficienței renale. Tratamentul intensiv cu glucocorticoizi poate să producă hipertensiuni severe, cu encefalopatie (Clarck D. West, James McAdams) rezultatele studiilor (Sharpstone), în care s-a comparat tratamentul cu prednison cu cel realizat prin asocierea de prednison cu azatioprină nu au demonstrat superioritatea asocierii. Azatioprina singură este de asemenea ineficace.

Rezultatele tratamentului cu ciclofosfamidă sînt diferit apreciate de cercetători. Unii (Balsov și grupul german de cercetători) le consideră eficiente, dar cu toxicitate asociată semnificativă, alții (Koelz și Kerr) le apreciază ca ineficiente. Administrarea indometacinului, considerată ineficientă în studiile germane, este creditată cu un efect de scădere a proteinuriei în

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VIII

REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN GLOMERULONEFRITELE MEMBRANOPROLIFERATIVE IDIOPATICE

Studiul	Nr. cazuri	Medicamente	Durata	Rezultate	Toxicitatea medicamentului
Black 1970	75	Prednison 20—30 mg cel puţin 6 luni	2—4 ani	ineficient tendinţă la scăderea proteinemiei, nivelului creatininei serice la grupul tratat	creşterea mortalităţii cardiovasculare
Medical Research Council 1971	103	prednison 20 mg azatioprină 2,5 mg/kg pentru 2—6 luni	6—12 luni	ineficient	agravarea IR în primele 6 luni la grupul tratat
Sharpstone 1969	20	azatioprină 150 mg (prednison sau prednison singur)	1 an	nici un beneficiu cu adăugarea azatioprinei	1 caz de limfosarcom
Booth 1970	28	azatioprină sau ciclofosfamidă (inducerea leucopeniei)	8—16 luni	ineficient	nesemnificativ
Koelz 1975	53	ciclofosfamidă (inducerea leucopeniei)	3 ani	ineficient	amenoree permanentă
Keer 1977	53	ciclofosfamidă (inducerea leucopeniei)	1 an	ineficient	
Balslov 1976	19	ciclofosfamidă 1,5—3 mg/kg	8 luni	eficient	6 infecţii 3 septicemii
German Research Group 1977	97	ciclofosfamidă 2—3 mg/kg sau indometacin 1—2 mg/kg	1 an	eficient ineficient	—
Rose 1977	60	indometacin 25—100 mg 2 ani	3 ani	eficient 3—6 luni, fără beneficiu după 18 luni	2 întreruperi de tratament 1 deces cu hemoragie digestivă
Cade 1971	18	heparină 200—6 000 u 1—2 ori/zi	an	eficient clinic şi histologic	1 menoragie

primele 3—6 luni de tratament de către alţi cercetători (Rose). Testarea altor antiinflamatorii a fost apreciată ca ineficientă.

Administrarea intermitentă de heparină (Cade) ar reduce proteinuria şi ar îmbunătăţi funcţia renală, producînd chiar şi o ameliorare histologică.

Într-un studiu necontrolat, efectuat pe adulţi cu GNMP tip I şi II, cu insuficienţă renală precoce (Kinkaid-Smith) asocierea de ciclofosfamidă + dipiridamol + anticoagulante a fost raportată ca fiind eficace, 10 din cei

Scanned with OKEN Scanner

16 pacienți înregistrînd scăderea proteinuriei, uneori dispariția hematuriei, îmbunătățirea funcției renale și a stării clinice generale, după un tratament de 5—44 luni. Rezultatele clinice sînt concordante cu îmbunătățirea aspectului histologic. S-au folosit doze de 2,5 mg ciclofosfamidă/kg/zi, 400 mg/zi dipiridamol și o doză de anticoagulant (heparină, fenilindandion sau warfarină sodică) capabilă să crească de 2,5 ori timpul de protrombină.

Într-un studiu necontrolat, cu administrare de glucocorticoizi în doze mari la copii (inițial 2 mg/kg corp prednison, cu maximum 80 mg o dată la 2 zile, continuat timp de 1 an, iar la cei cu semne de evolutivitate a bolii 2 ani sau mai mult) decizia de reducere la jumătate a dozei este condiționată de îmbunătățirea histologiei în biopsii repetate, ajungîndu-se la o doză de întreținere de 20 mg la 2 zile după 5—6 ani de tratament.

Experiența autorilor sugerează că tratamentul corticoid nu trebuie oprit, deși majoritatea pacienților acuză efecte secundare ale corticoterapiei prelungite. Din cei 27 pacienți, la care s-a aplicat un astfel de tratament pe perioada de 1,5—15 ani, 89% au avut o funcție renală normală, chiar și după 15 ani de la debutul bolii, biopsiile renale seriate arătînd îmbunătățirea aspectului histologic atît la tipul I, cît și la tipul II de GNMP. Nu au existat îmbunătățiri histologice la bolnavi cu tipul III de GNMP (West A. James McAdams).

Ca și în cazul altor glomerulonefrite idiopatice, se raportează un procent crescut de recidive ale GNMP pe rinichiul transplantat

Aceste recidive pot evolua fără corespondent clinic, diagnosticul stabilindu-se exclusiv pe aspectul histologic. Cînd acest aspect este de tip I (cu depozite subendoteliale), este dificil să se facă un diagnostic diferențial între recidivă și glomerulonefrita de transplant. De asemenea, nu este ușoară diferențierea simptomatologiei clinice și urinare datorită rejetului cronic, de simptomatologia maladiei glomerulare recidivată pe transplant. După unii autori (Berthoux și colab.) GNMP recidivează mai frecvent dacă hipocomplementemia persistă. S-a raportat de asemenea (McLean și colab.) o mortalitate mai mare la bolnavii transplantați cu hipocomplementemie persistentă. Recidiva pe rinichiul transplantat se recunoaște mai ușor în cazul GNMP de tip II datorită „markerului" reprezentat de depozitele dense intramembranoase (17). Cu tot procentul crescut de transmitere la transplant a bolii, în ambele tipuri de GNMP efectuarea transplantului rămîne justificată, întrucît recidiva nu se însoțește de deteriorarea funcțională importantă.

Glomerulonefrita idiopatică cu depozite mezangiale de IgA (boala Berger)

Descrisă de Berger în Franța în 1969, este o formă de glomerulonefrită primitivă, caracterizată morfologic în mezangiul tuturor glomerulilor a depozitelor de IgA. Abundența depozitelor este diferită de la un bolnav la altul, de la cîteva filamente pînă la infiltrația masivă a mezangiului. În schimb, la același subiect abundența depozitelor este identică de la un glomerul la altul și rămîne relativ constantă pe parcursul evoluției bolii (6).

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea mezangială a depozitelor nu pare exclusivă într-un număr de cazuri, existînd și depozite situate de-a lungul pereților capilarelor glomerulare. În afară de IgA există frecvent și o fixare mai slabă de IgG și rareori C_3 fixarea serului anti — C_3, fiind întotdeauna puțin mai intensă, comparativ cu a serului anti-IgA. În Franța este considerată cea mai frecventă nefropatie glomerulară, reprezentînd 20—25% dintre glomerulonefritele primitive la adulți (Berger).

Este, de asemenea, relativ frecventă în alte țări europene și în Japonia. Autorii americani o consideră ca avînd o prevalență mult mai scăzută. Este de 2 ori mai frecventă la sexul masculin și predomină în decada a III-a de viață. Antigenul HLA-BW 35 și uneori DR4 apar mai frecvent decît la subiecții normali.

Asocierea glomerulonefritei cu alte boli, adesea imunologice, cu localizare pulmonară, articulară, hematologică este tot mai frecvent semnalată, semnificația asocierii nefiind clarificată. Sînt semnalate cazuri familiale, interesînd îndeosebi 2 membri ai aceleiași fratrii (3, 47).

Din punct de vedere al simptomatologiei, se caracterizează prin episoade de hematurie macroscopică recidivantă, declanșate de infecții (streptococice, stafilococice, virale: varicelă, parotidită) de un efort fizic sau fără cauză aparentă.

Intervalele între episoadele de hematurie macroscopică sînt variabile. În 50% din cazuri, boala se traduce prin proteinurie (1—2 g/24 h) și hematurie macroscopică. Sindromul nefrotic se înregistrează excepțional, este discret și tranzitoriu.

Patogenia glomerulonefritei nu este elucidată. Unii autori presupun o anomalie plasmatică, cu creștere a nivelului seric de IgA la originea depozitelor. Datele actuale nu arată însă o relație între nivelul IgA seric și severitatea depozitelor mezangiale de IgA. Depozitele mezangiale de IgA ar putea fi complexe imune, dar se știe că dimensiunea complexelor este în funcție de raportul antigen/anticorp și este greu de admis că acest raport poate fi constant pentru foarte mulți ani de evoluție.

Pentru diagnosticul diferențial în imunofluorescență se au în vedere 2 afecțiuni în care se găsesc de asemenea depozite mezangiale de IgA și anume: purpura reumatoidă și ciroza hepatică. Deși depozitele din nefrita lupică conțin adesea IgA și pot fi uneori localizate aparent doar în mezangiu, ele sînt întotdeauna însoțite de depozite de IgG, care predomină la nivelul glomerulilor.

Evoluția naturală, fiind foarte variată, este foarte greu de prevăzut viitorul acestor pacienți în momentul descoperirii glomerulonefritei. Boala poate avea o alură benignă evoluînd mult timp cu funcție renală normală sau poate duce la insuficiență renală cronică, cu instalare lentă în majoritatea cazurilor.

În 25% din cazuri se constituie o insuficiență renală cu evoluție accelerată, în special la pacienții care prezintă și valori crescute ale TA. Principalii factori de prognostic defavorabil sînt: debutul la vîrste înaintate, proteinuria mare, existența hipertensiunii arteriale și prezența pe biopsiile renale a proliferării extracapilare sau sclerozei glomerulare segmentare. Pe loturi mari de bolnavi, la 20 de ani de la debut supraviețuiau 50% din pacienți (Clarkson).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul actual este ineficient. Nu s-a confirmat un beneficiu al tratamentului cu antibiotice pe termen lung, iar amigdalectomia nu pare să prevină episoadele de hematurie macroscopică. Nu există, de asemenea, un efect benign al corticoterapiei, imunosupresivelor sau terapiei cu anticoagulante. Într-un studiu controlat (Clarkson și colab.) cu difenilhidantoină medicament capabil să determine scăderea nivelului seric de IgA, nu s-a înregistrat nici un efect semnificativ asupra glomerulofritei din punct de vedere clinic, morfologic sau imunopatologic. Acest rezultat ar putea să arate că nivelul seric crescut al IgA la acești bolnavi poate reprezenta un fenomen secundar sau paralel, fără legătură directă cu boala glomerulară.

În aproape toate cazurile în care s-a recurs la transplant pentru tratamentul insuficienței renale cronice, au apărut depuneri de IgA la nivelul mezangiului glomerular din rinichiul transplantat (10,48). Eșecul grefei este însă neobișnuit și alterarea funcției rinichiului transplantat se înregistrează doar după mulți ani de evoluție, asemănător cu ceea ce se întîmplă în evoluția naturală a glomerulonefritei inițiale.

Glomerulonefritele proliferative extracapilare idiopatice (glomerulonefritele idiopatice maligne, rapid progresive, cu „semilune" epiteliale difuze)

Reprezintă o glomerulonefrită primară acută, cu o evoluție potențial rapidă către insuficiență renală și în care biopsia evidențiază proliferarea extracapilară extensivă cu formare de semilune epiteliale în glomeruli, ca modificare histologică principală. Astfel de modificări histologice cu interesare secundară a rinichiului se pot întîlni și într-o serie de boli de sistem, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, crioglobulinemia mixtă, infecțiile bacteriene cronice (nefrita de șunt), infecțiile virale cronice (hepatita B) deficitul de alfa-1-antitripsină cu ciroză, drepanocitoza, sindromul hemolitic uremic etc.

În cele ce urmează vom discuta exclusiv despre glomerulonefritele idiopatice cu semilune epiteliale în absența oricărei boli de sistem, a anticorpilor antimembrană bazală circulanți sau a altor anticorpi circulanți sau depozite imune capabile să se coreleze cu mecanismul patogen al nefropatiei (14, 53).

După unii autori (Couser) formele idiopatice reprezintă tipul cel mai frecvent de glomerulonefrită rapid progresivă întîlnită în clinică. Din totalul cazurilor spitalizate în două centre medicale pe o perioadă de 4 ani, formele idiopatice au reprezentat 36% în timp ce 30% au fost determinate de boli de sistem asociate cu depozite de imunocomplexe, 12% determinate de boli renale idiopatice cu imunocomplexe, (depozite de imunocomplexe în glomeruli, fără afectarea altor organe), 20% determinate de boală cu anticorp antimembrană bazală și 2% de boli neclasificabile (tabelul IX).

Principalele date clinice utile pentru diagnostic sînt: predominanța la sexul masculin (raportul bărbați/femei 2/1), vîrsta între 13—85 ani (vîrstă medie 58 ani), debutul brutal sau insidios, deteriorarea rapidă a funcției renale, tensiunea arterială normală, infiltrate pulmonare sau hemoptizie (50% din cazuri) dar, spre deosebire de sindromul Goodpasture, manifes-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IX

DIAGNOSTICUL ÎN 50 DE CAZURI, PE SERIA BOSTON-CHARLOTTESVILLE (DUPĂ WILLIAM G. CAUSER)

Diagnostic	Nr. pacienți	%
Boli cu anticorpi antimembrană bazală	10	20
— Sindrom Goodpasture	2	
— Idiopatic	8	
Depozite magneziale de IgA	4	8
— Henoch-Schönlein	3	
— Idiopatic (Boala Berger)	1	
Nefrită lupică	4	8
Glomerulonefrită membranoproliferativă	3	6
Glomerulonefrită poststreptococică	1	2
Poliarterită nodoasă	1	2
Granulomatoză Wegener	1	2
Hipertensiune malignă	1	2
Nefrită cu complexe imune idiopatice	6	12
Neclasificabile	1	2
Glomerulonefrite proliferative extracapilare fără depozite imune	18	36
Total	50	100

tările pulmonare sînt tranzitorii, nu amenință viața. Afecțiuni virale pot preceda boala în 50% din cazuri. 50% din cazuri evoluează către insuficiență renală, iar în 50% din cazuri evoluția este stabilă. Principalele date de laborator, utile pentru diagnostic sînt: anemie normocromă normocitară, VSH crescut, nivel sanguin normal al complementului, complexe imune circulante absente, absența anticorpilor antimembrană bazală, titrul ASLO normal, absența anticorpilor antinucleari, anti DNA.

Patogenia nu este cunoscută. Pare clar că leziunea nu este consecința unui mecanism umoral, dar rămîne deschisă patogenia imună cu mediere celulară. Posibilitatea ca boala să fie o formă de vasculită este practic exclusă prin absența semnelor de vasculită sistemică în aproape toate cazurile urmărite timp îndelungat. Este posibil (și această supoziție se bazează pe studii experimentale) ca anumite tipuri de imunocomplexe circulante să medieze astfel de leziuni, fără depozitarea lor în prealabil în glomeruli. Proliferarea celulară extracapilară în spațiul Bowman este probabil secundară, prezenței de fibrină, apărută ca urmare a creșterii permeabilității sau rupturii capilarelor glomerulare. Atît celulele epiteliale cît și cele aparținînd sistemului monocitomacrofagic par să participe la formarea semilunei. În microscopia optică, modificările nu diferă de celelalte forme de glomerulonefrite cu semilună epitelială. Proliferarea epitelială pluristratificată obliterează spațiul urinar și comprimă capilarele majorității glomerulilor. Anumite semilune sînt circumferențiale, altele segmentare. Evoluția este rapidă la fibroză. Leziuni tubulointerstițiale importante însoțesc leziunile glomerulare. Microscopia electronică nu evidențiază depozite. Semnificația unor mici depozite de IgM

Scanned with OKEN Scanner

și C_3, prezente pe unele biopsii, este controversată. Serul antifibrină se fixează în semilune, spațiul Bowman și lumenul tubilor.

În 50% din cazuri, glomerulonefritele evoluează rapid către insuficiență renală ireversibilă, similar cu ceea ce se observă în glomerulonefritele cu anticorpi antimembrană bazală. Mulți bolnavi au avut la debut insuficiență renală acută. În general, se poate face o distincție prognostică în funcție de prezența anuriei sau oliguriei la debut și a valorilor creatininei serice. Toți bolnavii cu oligurie și creatinină serică peste 6 mg% necesită hemodializă timp de cel puțin o lună. În continuare, hemodializa poate fi oprită în 30% din cazuri, care evoluează cu înbunătățirea funcției renale ca urmare a tratamentului cu steroizi în doze mari. Unii bolnavi oligurici, cu valori ale creatininei serice sub 6 mg%, pot răspunde de asemenea la tratamentul cu steroizi.

Evoluția naturală a bolii este dificil de apreciat. Întrucît toți pacienții au primit o formă de tratament unele răspunsuri aparente la tratament pot să reprezinte remisiuni spontane, deși această posibilitate evolutivă pare să fie foarte rară.

Dintre pacienții neoligurici, cu creatinină serică sub 6 mg% aproape 50% nu ajung la insuficiență renală într-o perioadă de urmărire de 6 luni — 4 ani. Din totalul acestor bolnavi, 80% mențin un nivel stabil al funcției renale (deși scăzut față de normal) iar 20% evoluează spre insuficiență renală ireversibilă. Nici unul din pacienții cu glomerulonefrită idiopatică, forma cu semilune epiteliale, nu au dezvoltat sindrom nefrotic, hipertensiune sau semne de afectare a altor organe pe perioade lungi de urmărire. Nu pare să se confirme pentru această formă de glomerulonefrită existența unei corelații certe între numărul de glomeruli afectați și evoluție. Mulți pacienți cu mai mult de 60% glomeruli afectați evoluează bine, în timp ce alții cu 20—30% glomeruli afectați pot evolua către insuficiență renală ireversibilă, în ciuda terapiei.

Nu au fost raportate cazuri de transplant renal în acest tip de afecțiune și de aceea nu se știe dacă această glomerulopatie fără depozite imune recidivează sau nu pe alografe.

Datorită faptului că aceste glomerulonefrite fără depozite imune au fost recent separate din grupul mare de glomerulonefrite proliferative extracapilare cu evoluție rapid progresivă, nu există studii pe termen lung asupra efectelor diverselor terapii. Deoarece tratamentul cu anticoagulante (sau medicație antiplachetară) asociat cu imunosupresoare, nu a fost eficient experimental și clinic în grupul mare de glomerulonefrite cu semilune epiteliale nu s-au făcut studii pe un număr semnificativ de pacienți cu forma idiopatică a acestei glomerulonefrite. Deoarece nu s-au pus în evidență nici un fel de depozite imune la nivelul glomerulilor, mult timp nu s-a încercat plasmafereza, deși această terapie ar putea epura eventualii mediatori umorali neidentificați.

Prednisonul, singur, administrat per os, nu pare să aibă efect benefic. Imunosupresivele, administrate izolat, sînt inactive, iar asocierea de prednison și imunosupresive a înregistrat rezultate contradictorii. Rezultate încurajatoare au fost raportate pe pacienți oligurici cu creatinină mai mare de 6 mg% cu doze foarte mari, parenterale, de corticoizi (*„pulse-therapy“*) (9).

Tratamentul trebuie început cît mai precoce după debut prin administrarea în perfuzii intravenoase în decurs de 20' pînă la 3 ore de metilprednisolon în doză de 30 mg/kg (pînă la 3 g/zi) timp de 3—7 zile, fie zilnic, fie

Scanned with OKEN Scanner

alternativ. În continuare, se administrează glucocorticoizi per os, 1—2 mg kg/corp la 2 zile. Atunci cînd există, răspunsul favorabil apare în general după aproximativ 2 săptămîni de tratament. Dacă acesta nu apare după o lună de tratament, se scade treptat doza de steroizi, se administrează tratament discontinuu şi apoi se întrerupe. Mecanismul de acţiune al perfuziilor de metilprednisolon nu este cunoscut. Valoarea plasmaferezei şi a unor medicamente, care acţionează pe sistemul de coagulare, nu este încă precizată.

Bibliografie

1. ABREO K., MOORTHY V. — Type 3 Membranoproliferative Glomerulonephritis, Arch. Pathol. Lab. Med., 1982, 106, 413—417.
2. ARNAOUT M.A., RENNKE H.G. — Membranous Glomerulonephritis, în: Contemporary Issues in Nephrology, Brenner B.M., Stein H.J. (red.), vol. 9, Churchill Livingstone Ltd., New York, 1982, p. 199.
3. BATTLE D.C. — IgA glomerulonephritis, asymptomatic hematuria and systemic disease, 1981, 141, 1 264—1 265.
4. BARBANEL C., NOEL L.H. — Les glomérulonéphritis extramembraneuses, în „Nephrologie", Flammarion et Cie, médicine Paris, vol. 1, ed. 1983, 499.
5. BEAUFILS H., ALPHONSE J.C., GUEDON Y., LEGRAIN M. — Focal glomerulosclerosis. Natural history and treatment, Nephron, 1978, 21—75.
6. BERGER J. — Glomerulonéphrites idiopatiques à dépôts mésangiaux d'IgA, în: Nephrologie, Flammarion et Cie médicine, Paris, vol. 1, ed. 1983, 541.
7. BERTANI T., REMUZZI G. — Stagnations and regressions in the treatment of primary glomerulonephritis, Lancet, 1983, vol. II, 8 341, 90.
8. BLUMBERG A. — Early recognition and treatment possibilities in diabetic nephropathies, Schweiz Med. Wschr, 1986, 116, 9, 275—281.
9. BOLTON W.K., COUSER W.G. — Intravenous pulse methylprednisolon therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis, Amer. J. Med., 1979, 66, 495—502.
10. CAMERON J.S. — Glomerulonephritis in renal transplants, Transplantation, 1982, 34, 237—245.
11. CAMERON J.S., TURNER D.R., HEATON J., WILLIAMS D.G., OGG C.S., CHANTER C., HOYCOCK G.B., HICKS J. — Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long term prognosis, Amer. J. Med., 1983, 74, 175.
12. CAMERON J.S. — Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy, Kidney Int., 1979, 15, 88.
13. COCHAT P. — Glomerulonephrite membranoproliferative et infection à Mycoplasma pneumoniae, Arch. pr. pediatr., 1985, 42, 1, 29—31.
14. COHEN A.H., BORDER W.A., SHAUKE L.E., GLASSOCK R.J. — Crescentic glomerulonephritis: immune versus non immune mechanisms, Amer. J. Nephrol., 1981, 1, 78—83.
15. COUSER W.G. — Idiopathic rapidly progressive G.N. — Amer. J. Nephrol., 1982, 2, 257.
16. COUSER W.G. — Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis, Amer. J. Nephrol., 1982, 2, 57—69.
17. CURTIS J.J., WYATT R.J., BHATHENE D. şi colab. — Renal transplantation for patients with type I and II membranoproliferative G.N., Amer. J. Med., 1979, 66, 216—225.
18. DROZ D., NOEL L.H., BARBANEL C., GRUNFELD J.P. — Evolution a long terme de G.N. membranoprolipheratives de l'adulte, Nephrol., 1982, 3, 6—11.
19. DUMAS R. — Glomérulonephrite extramembraneuse chez deux frères associée dans un cas à une néphropatie tubulointerstitielle avec syndrom Fanconi et anticorps antimembrane basale tubulaire, Arch. fr. ped., 1982, 39, 2, 75—78.

Scanned with OKEN Scanner

20. FERRARIO F. — Membranous glomerulonephritis in systemic lupus erythematous, Minerva Nephrol., 1980, 27, 4, 549—553.
21. FISCHER C.C., ALEXANDER R.W. — Focal glomerular sclerosis, în: Contemporary Issue in Nephrology, Brenner B.M., Stein J.H. (red.), vol. 9, Churchill Livingstone Ltd., New York, 1982, 175.
22. FISCHBACH M. — Glomérulonéphrite membranoproliférative à dépôts denses associée à une infection par le virus B de l'Hépatite, Ann. Pediatr., 1985, 32, 6, 545—547.
23. GEORGESCU L. — Nefropatiile glomerulare, Edit. Facla, Timișoara, 1983, 319 p.
24. GLASSOCK R.J. — Natural hystory and treatment of primary proliferative glomerulonephritis: a review, Kidney Int, (suppl.) 1985, 17, 136—142.
25. GLUHOVSCHI GH. — Semnificația unor modificări imunologice în glomerulonefrite acute, Med. internă (Buc.), 1983, 35, 1, 75—86.
26. GLUHOVSCHI GH. — Actualități în imunopatologia nefropatiilor glomerulare, Viața Medicală, 1985, 32, 5, 209—218.
27. HABIB R., LEVY M. — Glomérulonephrites membranoproliferatives, Nephrol. Flammarion et Cie, Médicine Paris, vol. 1, 1983, p. 516.
28. HAMBURGER J., CROSNIER J., GRUNFELD J.P. — Néphrologie, Flammarion et Cie, médicine, Paris, vol. 1, 1983.
29. HARRISON — Membranous glomerulonephritis, J. Clin. Pathol., 1986, 39, 2, 167.
30. HIND C.R.K. și colab. — Prognosis after immunosuppression of patients with crescentic nephritis requiring dialyses, Lancet, 1983, 1, 263.
31. HINGLAIS N., NABARRA N., KREIS H. — Glomérulonephrites malignes ou rapidement progressive, Néphrologie, Flammarion et Cie, médicine, Paris, vol. 1, 1983, 487.
32. HOYER J., MICHALL A.F., HOYER L. — Immunofluorescent localization of antihemophilic factor antigen and fibrinogen in human renal disease, J. Clin. Invest., 1974, 53, 1 375—1 384.
33. HOYER J. — Idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes, în: Contemporary Issues in Nephrology, Brenner B.M., Stein J.H. (red.), vol. 9, Churchill Livingstonte Ltd., New York. 1982, 145.
34. HONKANEN E. și colab. — Renal allograft glomerulonephritis, Scand. J. Neurol. Nephrol. (suppl.), 1985, 9, 23—27.
35. HOORNTJE S. — Membranous glomerulopathy in a patient on Captopril., Acta Med. Scand., 1980, 208, 4, 325—329.
36. IANCU, SABO — Actualități în tratamentul glomerulonefritelor cronice, Med. internă (Buc.), 1986, 38, 5, 429—437.
37. IMBASCIATI E. — Controlled study of treatment of steroids and chlorambucil in alternate month, for membranous nephropathy and focal glomerulosclerosis, Minerva, Nephrol., 1980, 27, 4, 571—575.
38. JAMES M.P. — Recurence of antiglomerular basement membrane glomerulonephritis in sheep renal allografts, Pathology, 1981, 13, 2, 335—344.
39. JEANETTE J.C. — Concurent membranous glomerulopathy and diabets mellitus, Arch. Intern. Med., 1981, 141, 10, 1 386—1 387.
40. KEIN J., MICHAEL A.F., FISCH A.J. — Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis, în: Contemporary Issues in Nephrology, Brenner G.M., Stein, J.H. (red.), vol. 9, Churchill Livingstone Ltd., New York, 1982, 237.
41. LAI K.N. — Glomerulonephritis associated with Takayasu's arteritis, Report of three cases and review of literature, Amer. J. Kidney Dis., 1986, 7, 3, 197—204.
42. LESLIE BRUCE R. — Renal artery displasia in a pacient with membrano proliferative glomerulonephritis, Amer. J. Med., 1979, 66, 3, 528—531.
43. LEVY M. — Complement et activité nephritic dans les glomerulonephrites membranoproliferatives, Arch. Franç. Pediatr., 1979, 36, suppl. I, 54.
44. MANASIA MIHAI — Nefrologie 2, Glomerulopatii — Cluj-Napoca, 1978, 94.
45. MASELEY H.L., WHALEY K. — Control of complement activation in membranous and membranoproliferative G.N., Kidney Int., 1980, 17, 534—535.

Scanned with OKEN Scanner

Sarcina la femei cu boli renale

ION IOAN COSTICĂ

Sarcina se însoțește de însemnate adaptări fiziologice hemodinamice și renale, a căror cunoaștere este importantă pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al bolilor renale în sarcină, pentru înțelegerea influenței sarcinii asupra nefropatiilor și a acestora din urmă asupra produsului de concepție.

În primul trimestru, volumul sanguin crește și atinge la 30 de săptămîni valori cu 40% mai mari față de cele anterioare. Această creștere ține de mărirea cu 50% a volumului plasmatic și cu 20—40% a numărului de eritrocite, raportul inegal de creștere explicînd anemia relativă a gravidelor. Creșterea volumului sanguin este proporțională cu mărimea fătului și dependentă de modificarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron sub influența concentrațiilor crescute de progesteron și estrogen.

Secreția crescută de aldosteron determină mărirea cu 500—900 mEq a sodiului total din organism și o retenție secundară de apă de pînă la 6—8 l, distribuită între produsul de concepție, sînge și lichidul interstițial. Datorită acestei retenții edemele sînt prezente în 50—80% din sarcinile normale.

Debitul cardiac începe să crească încă din primele 10 săptămîni de sarcină și atinge 30—40% peste valorile inițiale către a doua a zecea săptămînă, rămînînd la acest nivel pînă la sfîrșitul sarcinii. El este mult influențat de poziție, avînd valorile cele mai mici în clinostatism și cele mai mari în decubit lateral stîng.

Cu toată creșterea debitului cardiac, presiunea arterială (sistemică și pulmonară) scade sau rămîne nemodificată, ca urmare a reducerii rezistenței vasculare, posibil corelată cu sinteza crescută de prostaciclină.

Fluxul sanguin renal crește foarte precoce și începe să scadă în apropierea delivrenței. Filtratul glomerular crește cu 30—50% în primele 12 săptămîni, rămîne la aceste valori pînă la sfîrșitul sarcinii și este, ca și debitul cardiac, dependent de poziție. Avînd în vedere cele de mai sus, evaluarea clinică a funcției renale pe baza determinării valorilor filtrării glomerulare nu trebuie făcută prin comparație cu valorile considerate normale în afara gravidității, realizarea practică a acestei probe funcționale făcîndu-se în decubit lateral, pe o perioadă de 4 ore și după încărcare prealabilă cu apă.

Avînd în vedere creșterea filtrării glomerulare și a volumului circulant, se înțelege de ce limita superioară a valorilor creatininei serice scade către 0,5 mg%, iar a ureei sanguine către 20 mg%. Din această cauză, valori peste

Scanned with OKEN Scanner

0,8 mg% pentru creatinină și peste 30 mg% pentru uree trebuie să atragă atenția asupra unei eventuale insuficiențe renale.

Există, de asemenea, și alte modificări ale unor parametri renali care trebuie cunoscute pentru o apreciere exactă a funcționalității renale în sarcină. Este vorba despre creșterea excreției urinare de proteine datorată în parte debitului plasmatic glomerular crescut, scăderea cu 10 mOsm/kg apă a osmolarității plasmatice ca urmare a reașezării osmostatului, reducerea la 3—4 mg% a concentrației serice de acid uric și la 20 mEq/l a bicarbonatului sanguin datorită alcalozei respiratorii, ca și de posibila apariție a glicozuriei și a aminoaciduriei, datorită reducerii trecătoare a pragului renal de absorbție.

Deși, în general, bine exprimate și persistînd cîteva luni după naștere, modificările morfologice ale aparatului reno-urinar nu au implicații majore asupra funcționării rinichiului în sarcină, riscurile principale pe care le antrenează fiind legate de falsificarea unor determinări de *clearance* datorită urinii stagnante în căile urinare dilatate și favorizarea, din aceleași motive, a infecției urinare.

Hipertensiunea arterială (HTA) prezentă în starea de graviditate este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, atît pentru mamă, cît și pentru făt. Literatura de specialitate nu este lipsită de confuzii, care țin în cea mai mare parte de dificultățile întîmpinate de clinician pentru diferențierea preeclampsiei de hipertensiunea esențială, hipertensiunea secundară de lungă durată sau cea apărută în timpul sarcinii.

Definiția HTA folosită în practica curentă nu se aplică pentru situația particulară a femeii gravide, care are valori normale mai scăzute și aparține grupului tînăr și în general sănătos al populației. Valorile medii pentru gravidele examinate în prima jumătate a sarcinii sînt de 120/70 mmHg în poziție culcată, 2 deviații standard aducînd aceste valori la 140/85 mmHg. Valorile individuale variază în funcție de mai mulți factori, printre care greutatea corporală. Pentru prima jumătate a sarcinii se consideră HTA înregistrarea unor valori de peste 140/90 sau o creștere de 30 și respectiv 15—20 mmHg a valorilor anterioare ale presiunii sistolice și respectiv diastolice. În raport cu aceste limite, în a doua parte a sarcinii 25% din gravide ar trebui considerate hipertensive, 2,5% avînd valori de 160/105 și peste 1% valori de 170/110 Examinînd această distribuție se poate aprecia că actuala limită pentru înregistrarea HTA obstetricale este probabil stabilită prea jos (7,51,83).

Hipertensiunea cauzată de sarcină apare într-o stare specifică gravidității care este denumită, în general, preeclampsie Acest termen are avantajul de a identifica eclampsia ca moment de vîrf al stării și tinde, de aceea, să înlocuiască alți numeroși termeni propuși și folosiți anterior (toxemie, nefropatie gravidică, gestoză hipertensivă etc.).

Pe studii retrospective, referitoare la gravide spitalizate, preeclampsia are o incidență de 5—7%, în timp ce studiile prospective realizate pe primigeste (grupe în care diagnosticul are cele mai mari șanse de certitudine) indică incidențe de 10—20% (77). Afecțiunea survine în primul rînd la nulipare, rareori înainte de a 20-a săptămînă de sarcină și frecvent în al treilea trimestru. Ca premergătoare eclampsiei, boala începe și progresează cu o secvență similară de modificări, dar cu mare variație de exprimare a acestora. Frecvent, gravida este asimptomatică pînă la declanșarea eclampsiei, cînd apariția cefaleei, vărsăturilor și durerilor abdominale indică iminența convul-

Scanned with OKEN Scanner

siilor generalizate. Diagnosticul preeclampsiei trebuie să se realizeze, deci, prin *screening* la gravide asimptomatice.

Recunoașterea preeclampsiei pe baza triadei hipertensiune, edeme și proteinurie s-a dovedit parțial inadecvată.

Hipertensiunea apare ca o manifestare precoce și are la bază o vasoconstricție asociată cu valori relativ scăzute ale volumului circulant și debitului cardiac. Labilitatea sa deosebită și valorile inverse față de ritmul nictemeral tensional normal reflectă, probabil, sensibilitatea anormală a vaselor față de aminele presoare endogene, sensibilitate care precede cu cîteva săptămîni manifestările preeclampsiei (19, 31, 52, 69). Catecolaminele, prostaglandinele și unele substanțe presoare necunoscute ar putea juca un rol în patogenie, excesul de adrenalină și noradrenalină, ca și deficitul relativ al sistemului prostaglandinic fiind ipotetic incriminate (19,22).

Proteinuria apare ca o manifestare tardivă, poate fi mare (peste 5 g/zi sau neînsemnată, este de obicei neselectivă și se datorește, probabil, vasospasmului și leziunilor de endotelioză glomerulară. Ea se înscrie drept cauza cea mai comună de sindrom nefrotic în sarcină și, o dată apărută, reprezintă un element de prognostic defavorabil pentru mamă și făt (108).

Funcția renală este de asemenea afectată, inițial sub forma scăderii excreției de acid uric, ca semn de suferință tubulară, și ulterior prin scăderea FG, cvasiconcomitent cu apariția proteinuriei. Valorile crescute ale uricemiei, urmate în timp de creșterea ureei și creatininei serice, realizează o suită de modificări ce pot fi folosite pentru suspectarea scăderii preeclamptice a funcției renale (69,86).

Deși 85% din femeile cu proteinurie prezintă edeme, uneori cu stare de anasarcă și hipoproteinemie, există întotdeauna riscul confuziei cu edemele ce apar la 8 din 10 gravide fără preeclampsie. Din această cauză și avînd în vedere că există și preeclampsii „uscate", de regulă severe, se consideră că edemul nu trebuie să figureze ca element de bază în diagnosticul preclampsiei (55).

Activitatea fiziologic crescută în sarcină a sistemului de coagulare a sîngelui poate fi exagerată în preeclampsie, cînd se poate ajunge chiar la o stare de coagulare intravasculată diseminată, cu ocluzie difuză de vase mici, depleție de factori coagulanți și, uneori, anemie hemolitică microangiopatică (77). Activitatea sistemului coagulant pare să înceapă concomitent cu creșterea TA și a uricemiei.

Leziunile morfologice principale ale preeclampsiei sînt localizate în arterele uterine spiralate și arterele bazale. Acestea, fiind parțial sau complet blocate prin agregate intimale de fibrină, trombi și celule spumoase duc la reducerea circulației placentare și determină infarctizări, fiind direct corelate cu hiponutriția și asfixia fătului în uter. Leziunile nu sînt consecința HTA, care apare ea însăși ca o manifestare secundară tulburărilor care determină și alterările arterelor spiralate. Modificările histopatologice renale sînt localizate în principal la nivelul glomerulilor și denumite endotelioză capilară glomerulară. Toți glomerulii apar măriți de volum, cu lumenul capilarelor redus prin celule endoteliale și mezangiale tumefiate și vacuolate. Uneori, există mici depozite subendoteliale și depozite de fibrină. Toate aceste leziuni dispar în cîteva săptămîni sau luni după naștere (55,97).

Scanned with OKEN Scanner

Nici una din manifestările preeclampsiei nefiind specifice, diagnosticul depinde de evidențierea concomitentă a mai multor manifestări și se confirmă prin regresia și dispariția lor după delivrență. Prognosticul îndepărtat al preeclampsiei este astăzi mai unitar apreciat. Sînt puțini cei care consideră că el este încărcat de o incidență crescută a suferințelor cardio-renale. Majoritatea studiilor afirmă un prognostic îndepărtat similar cu al gravidelor fără preeclampsie. Urmărirea timp de 20 de ani a 270 de femei care prezentaseră eclampsie (7) a arătat că mortalitatea și prevalența HTA în rîndul femeilor cu eclampsie la prima sarcină și valori normale ale TA în timpul sarcinilor ulterioare este similar cu al gravidelor normotensive. Valori mai mari pentru aceiași parametri s-au înregistrat în cazul femeilor care au prezentat eclampsie la a doua sarcină sau mai tîrziu, precum și la primigestele care au avut HTA în timpul sarcinilor următoare. Aceste rezultate permit să se concluzioneze că preeclampsia nu exprimă o HTA latentă și nici nu este o cauză pentru apariția ulterioară a unei HTA, sarcinile însoțite de HTA la femei care au prezentat anterior eclampsie indicînd, probabil, existența unei HTA cronice, în patogenia căreia eclampsia nu intervine cauzal.

Prognosticul imediat, potențial sever, al preeclampsiei și eclampsiei apare legat de o multitudine de complicații obstetricale și medicale. Complicațiile obstetricale sînt consecința directă a ischemiei și infarctizărilor placentare, ducînd la tulburarea creșterii, asfixia fătului și apariția hematomului retroplacentar. Complicațiile medicale sînt numeroase și pot afecta grav sănătatea mamei sau determină chiar decesul acesteia. Hemoragia cerebrală este cauza principală de deces matern, în timp ce edemul cerebral apare mai rar. Hemoragiile retiniene și dezlipirea de retină, cu pierderea vederii, insuficiența cardiacă și edemul pulmonar acut, colapsul postpartum, insuficiența renală prin necroză corticală, icterul hepatocelular sever, coagularea intravasculară diseminată sînt celelalte principale complicații medicale, cu mare potențial în morbiditatea și mortalitatea maternă.

Tratamentul definitiv al preeclampsiei constituite este reprezentat de delivrență, capabilă, dacă se realizează inaintea apariției unor complicații ireversibile, să garanteze vindecarea rapidă și completă. Pînă la descoperirea tratamentului specific, toate măsurile terapeutice actuale au ca scop protejarea mamei în perioada relativ scurtă dintre momentul diagnosticului preeclampsiei și momentul delivrenței.

Principalul obiectiv în această perioadă este prevenirea hipertensiunii severe. Întrucît riscul vascular probat apare la presiune medie de aproximativ 140 mmHg, majoritatea autorilor recomandă începerea tratamentului cînd valorile TA ating sau depășesc 170/110 mmHg. Scăderea acută a HTA se realizează cu diazoxid, perfuzat intravenos, rapid, în doză de 300 mg sau în bolusuri repetate de 30—60 mg. Hidralazina, în perfuzie i.v. continuă cu 5—10 mg/oră sau intramuscular, intermitent, în doză de 10—20 mg, acționează după 30—50 de minute. Îndeosebi în tratamentul cu diazoxid este necesar să se evite hipotensiunea severă. Controlul HTA poate fi realizat în continuare prin metildopa, 2—3 g/zi în doze fracționate la 6—8 ore (temporar poate fi administrată și parenteral în caz de intoleranță digestivă). Acțiunea hipotensivă a drogului poate fi potențată de hidralazină *per os* în doză de pînă la 300 mg/zi. Nu se recomandă folosirea betablocantelor și diureticelor. Controlul HTA evită complicațiile hipertensive, dar nu ameliorează preeclampsia care persistă și progresează și nu influențează complicațiile obstetricale ale

Scanned with OKEN Scanner

acesteia. Controlul insuficient sau imposibil al HTA reprezintă una din indicațiile provocării delivrenței.

Al doilea obiectiv al tratamentului este prevenirea convulsiilor eclampsiei prin administrare de Diazepam sau sulfat de magneziu.

Repausul la pat, controlul creșterii în greutate, restricția salină, folosirea diureticelor și sedativelor au fost recomandate și utilizate fără a fi influențat semnificativ evoluția preeclampsiei. Rezervele față de diuretice au, în plus, în vedere agravarea posibilă a hipovolemiei și mascarea hiperuricemiei, nefiind luate în considerare în cazul tratamentului insuficienței ventriculare stîngi.

Hipertensiunea arterială a gravidelor cu boli renale cronice este reținută ca o problemă cu importante implicații prognostice în toate studiile consacrate hipertensiunii arteriale în sarcină (2, 39, 46, 100). Deși este obișnuit întîlnită la gravide care erau hipertensive înainte de sarcină, există și posibilitatea apariției ei pentru prima oară în timpul sarcinii, indiferent de tipul și vechimea nefropatiei cauzale. Într-un studiu recent, efectuat asupra a 121 de sarcini la 89 de femei cu nefropatii cronice (43) s-au înregistrat valori ale tensiunii arteriale (TA) diastolice de peste 90 mmHg în 41% și de peste 110 mmHg în 20% din totalul sarcinilor. Glomerulonefritele proliferative difuze și nefroscleroza au prezentat un risc crescut pentru HTA severă, comparativ cu alte glomerulonefrite și cu diferite nefropatii interstițiale. Procentaje mari de HTA (28%) sînt înregistrate și în alte serii mari de gravide cu nefropatii cronice (100).

Stabilirea mecanismului apariției sau agravării HTA la gravidele cu boli renale cronice necesită diferențierea hipertensiunii secundare renale de preeclampsia supraadăugată nefropatiei. Deoarece manifestările clinice ale preeclampsiei sînt asemănătoare cu cele prin care se exprimă majoritatea nefropatiilor cronice, diferențierea celor două situații nu se poate realiza numai pe baza acestor manifestări. Prezența lor înainte de sarcină sau în prima jumătate a acesteia constituie un argument pentru originea renală a HTA, întrucît doar preeclampsia molei hidatiforme și a sarcinilor multiple se poate înregistra atît de precoce. Descoperirea tardivă, în ultimul trimestru de sarcină, a acestor manifestări creează dificultăți pentru diferențierea HTA asociată nefropatiilor. Deoarece manifestările preeclampsiei se rezolvă spontan în 4—6 săptămîni după delivrență, persistența HTA (asociată sau nu cu proteinurie și insuficiență renală) după aceasta perioadă reprezintă un argument pentru preexistența nefropatiei.

Avînd în vedere valoarea discriminatorie a biopsiei renale în situații greu de elucidat altfel, se indică efectuarea ei după o săptămînă de la delivrență. În analiza aceleiași serii mari de sarcini la femei cu nefropatii cronice (43), în care substratul morfologic al HTA a fost confirmat bioptic, s-a arătat că printre primigeste incidența preeclampsiei, a HTA renale preexistente și a HTA esențiale a fost de 83%, 12% și respectiv 5% în timp ce printre multipare preeclampsia a apărut la numai 38%, iar HTA renală și HTA esențială în procente de 26% și respectiv 24%. În același sens pledează și analiza unei alte serii mari de sarcini (25), care constată că diagnosticul clinic de preeclampsie a fost confirmat bioptic în 25% din cazuri la multipare și în 50% din cazuri la primipare.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul sarcinii, HTA produsă de nefropatii poate fi deosebit de severă, reprezentînd un real pericol pentru viața gravidei. Agravările cele mai severe se înregistrează la gravidele cu nefropatii în stadiul de insuficiență renală, fiind prezente la 2 din 3 gravide și precipitînd delivrența în 1 din 3 cazuri (38).

Cu tot acest risc de agravare severă, hipertensiunea bolilor renale cronice nu constituie o contraindicație absolută pentru sarcină. Formele severe de HTA apărînd în mod obișnuit în al treilea trimestru de sarcină, supraviețuirea copilului este de regulă posibilă iar urmărirea atentă a gravidei poate să evite accidentele hipertensive, inclusiv cele majore, cu risc vital. Mai mult, atunci cînd insuficiența renală cronică (IRC) apare sau se agravează, contribuția HTA este de cele mai multe ori neînsemnată sau absentă. Controlul medical săptămînal în trimestrul III de sarcină și măsurarea frecventă, dacă se poate zilnic, iar prin automăsurare, chiar de mai multe ori pe zi, a valorilor HTA este absolut necesară

Este astăzi, în general, realizat acordul cu privire la necesitatea de a se trata HTA a femeilor gravide, inclusiv cea produsă de nefropatiile cronice, în scopul prevenirii complicațiilor materne (48, 58, 82), precum și realizarea tratamentului prin aplicarea criteriilor de tratament al HTA în general Particularitatea principală a selecției medicamentelor utilizate ține de prioritatea acordată lipsei de nocivitate pentru făt.

Nici un medicament hipotensor nu este probat ca teratogen, dar în același timp nu se poate spune că există vreun hipotensor complet lipsit de riscuri și posibile efecte secundare, încă necunoscute, asupra fătului.

Avînd în vedere cele de mai sus, majoritatea autorilor recomandă ca gravidele hipertensive cu forme ușoare sau medii, inclusiv cele produse de nefropatiile cronice, să sisteze tratamentul medicamentos înainte de concepție. Acest tratament urmează să fie continuat, totuși, în primul trimestru de sarcină în cazul hipertensiunilor severe. Începînd din săptămîna a 12-a a sarcinii scăderea fiziologică a TA face ca, în multe cazuri, tratamentul să fie temporar diminuat sau chiar oprit. Atunci cînd HTA a fost pentru prima oară diagnosticată în cursul sarcinii, tratamentul medicamentos este indicat pentru prevenirea riscurilor imediate la care este expusă gravida hipertensivă. Valorile HTA la care tratamentul trebuie început nu sînt unanim acceptate. Pentru valori ale HTA cuprinse între 140—170 pentru maximă și 90—110 mmHg pentru minimă, decizia ce urmează a fi luată nu se bucură de unanimitate. În practica generală, neobstetricală, justificarea începerii tratamentului la aceste valori ale TA este legată de prevenirea complicațiilor cardiovasculare îndepărtate, ceea ce nu este cazul pentru scurta perioadă de graviditate. În timpul gravidității, aceste HTA moderate nu prezintă un risc matern intrinsec, cu excepția situației în care pot acționa ca precursoare de preeclampsie. Există însă situații cînd aceste HTA moderate netratate sau necontrolate optim pot să manifeste la un moment dat instabilitate și evoluție progresivă necesitînd supraveghere ca orice HTA severă. Întrucît considerente fetale nu intră în discuție, folosirea profilactică a tratamentului medicamentos în HTA ușoare și medii reprezintă în mare măsură o opțiune individuală, ghidată de experiența medicului. Cînd valori mai mari de 170/110 mmHg desemnează o HTA severă, tratamentul medicamentos devine obligatoriu. Dacă aceste valori sînt pentru prima oară înregistrate după 32 săptămîni de sarcină temporizarea delivrenței nu pare justificată, întrucît, pe de o parte, asistența

Scanned with OKEN Scanner

neonatală actuală permite supraviețuirea copilului fără deficiențe de dezvoltare ulterioară și, pe de altă parte, orice întreruperea sau scăpare de sub control a HTA poate fi deosebit de nocivă pentru mamă și făt (86). Temporizarea sub tratament medicamentos a HTA severe se impune doar pentru sarcinile între 28—32 săptămîni, în condiții de spitalizare și supraveghere atentă a mamei și fătului. Controlul optim al HTA poate fi dificil de realizat și nu evită o incidență crescută a deceselor fetale și întîrzierilor de dezvoltare, chiar dacă o sarcină cu evoluție favorabilă este încă posibilă în orice HTA severă la gravide cu boală renală cronică (100). Orice ineficiență a controlului valorilor tensionale sau apariția suferinței fetale poate forța o delivrență precoce.

Metildopa este astăzi medicamentul preferat, deoarece efectele sale asupra fătului sînt cel mai bine cunoscute. Observarea unei reduceri a circumferinței craniene la copii ale căror mame au primit medicamentul între a 16-a și a 20-a săptămînă de sarcină justifică recomandarea evitării lui în această perioadă. Controlul desfășurat la 4 și respectiv 7 ani de la naștere într-o serie de 197 copii proveniți de la mame hipertensive a confirmat absența altor efecte secundare ale medicamentului asupra fătului (10, 72). Efectele hipotensoare și efectele secundare sînt aceleași la gravide și negravide. Metildopa se administrează zilnic, 1—4 g în doze fracționate. Eficiența poate fi amplificată prin asocierea hidralazinei, ca și în tratamentul HTA preeclamptice.

Pînă la clasificarea definitivă a unor efecte secundare, semnalate uneori (blocarea compensării adrenergice a hipoxemiei fetale, stimularea contracției uterului, inducerea hipoglicemiei și a hipotensiunii fetale), este preferabil să se rezerve utilizarea betablocantelor pentru situații deosebite.

Dacă diureticele sînt absolut necesare pentru controlul HTA, ele pot fi folosite, principalul efect secundar de temut fiind inducerea hipovolemiei, cu repercusiuni severe în caz de preeclampsie supraadăugată.

Clonidina și prazozinul nu au încă deplin clarificate efectele secundare asupra fătului. Sînt de evitat rezerpina, captoprilul și ganglioplegicele, din cauza unor efecte secundare sigure asupra fătului (4, 74, 98).

Înțelegerea *relațiilor dintre diferite nefropatii și sarcină* a fost mult timp limitată, din cauza lipsei unor serii mari de observații necesare pentru stabilirea unor corelații statistic valabile între datele clinice, morfopatologice și funcționale renale; a contribuit, de asemenea, fondarea exclusiv clinică a diagnosticului și caracterul retrospectiv al studiilor, realizate de cele mai multe ori asupra unor populații selecționate, cu suferințe severe, spitalizate în servicii de nefrologie. Studiile efectuate în ultimele două decade au reușit să înlăture unele din limitările anterioare, clarificînd multe aspecte ale impactului sarcinii asupra diferitelor nefropatii și mai ales multe probleme legate de evoluția sarcinii în funcție de prezența și severitatea insuficienței renale.

În prezent, majoritatea autorilor consideră că în afară de unele cazuri particulare, sarcina nu influențează semnificativ istoria naturală a bolilor renale parenchimatoase neînsoțite de HTA. Mai mult, scăderea aparentă a filtratului glomerular (FG) la gravidele cu nefropatii poate fi adeseori datorată deshidratării sau reducerii perfuziei renale, secundar restricției saline excesive și tratamentului diuretic (21, 55, 77, 92).

Glomerulonefrita acută poststreptococică se înregistrează extrem de rar la femeile gravide. În cazurile cu diagnostic confirmat bioptic, vindecarea bolii cu ducerea la termen a sarcinii reprezintă eventualitatea obișnuită, atunci

Scanned with OKEN Scanner

cînd HTA și echilibrul hidroelectrolitic nu prezintă alterări deosebite sau pot fi controlate terapeutic. Nu sînt înregistrate cazuri de transmitere a bolii la făt, mărimea complexelor imune nepermițînd, probabil, trecerea lor prin circulația placentară. Cînd boala apare precoce, vindecarea reprezintă regula iar sarcina se desfășoară normal. Cînd boala apare tardiv, în ultimul trimestru de sarcină, pot exista reale dificultăți de diferențiere cu acutizarea unei GNC sau coexistența altei nefropatii, eventualități în care s-au înregistrat în trecut cel puțin o parte din morțile fetale și insuficiențele renale atribuite GNA. În astfel de situații, biopsia renală intra-partum poate fi justificată (68). Nu există dovezi despre favorizarea evoluției bolii prin delivrență prematură sau avort terapeutic. Cazurile cu HTA, proteinurie și retenție hidrosalină, ce nu pot fi stăpînite medical, ca și situațiile de preeclampsie suprapusă pe GNA necesită întreruperea sarcinii sau provocarea delivrenței pentru a evita complicații materne sau moartea fătului în uter. Nu există un risc crescut pentru desfășurarea sarcinii la femeile cu antecedente de GNA vindecată, creșterea mortalității perinatale, a nașterilor premature și a preeclampsiei în primii 3 ani după o GNA (80) nefiind confirmată în studii de control (41). Deoarece există totuși leziuni glomerulare active, probate bioptic, la bolnavi cu urină normală, este recomandabil ca sarcina gravidelor cu antecedente recente de GNA să fie atent supravegheată, îndeosebi pentru detectarea precoce a HTA și proteinuriei.

Glomerulonefritele cronice (GNC) reprezintă un grup de boli cu istorii naturale foarte diferite și, din această cauză, greu de analizat pentru detașarea unor caracteristici generale comune ale influențelor reciproce dintre nefropatie și sarcină. În cele ce urmează nu ne vom referi la stadiile avansate, cu IRC (pe care le von examina ulterior, împreună cu celelalte cazuri de IRC) și nici la situațiile particulare cu sindrom nefrotic (pe care îl vom trata separat), ci vom încerca să evidențiem concluziile ce s-au desprins din numeroase studii, uneori contradictorii, și să conturăm o conduită utilizabilă în practică.

Majoritatea studiilor ajung la concluzia că GNC avînd ca singură manifestare anomaliile de sediment urinar și proteinuria non-nefrotică nu sînt agravate de sarcină și la rîndul lor interferează doar uneori desfășurarea favorabilă pentru mamă și făt a sarcinii (2, 21, 99). Din analiza unor serii totalizînd 434 de sarcini la 365 gravide cu GNC rezultă atît absența cazurilor de moarte maternă, cît și o pierdere fetală globală de 18%, mult influențată de includerea în unele serii a gravidelor cu IRC preexistentă sarcinii (99). În cazurile în care proteinuria reprezintă singura manifestare a GNC (176 de sarcini), mortalitatea fetală a fost de 7% și incidența preeclampsiei de 17%. Principalul risc apare, astfel, legat de incidența crescută a preeclampsiei (de asemenea mult influențată ca medie de seriile în care au fost incluse bolnave cu IRC, întrucît în seriile fără IRC incidența apare mai mică, uneori apropiată de a femeilor fără nefropatie). Această incidență crescută se asociază cu apariția mai precoce a preeclampsiei, adesea înainte de 28 de săptămîni de sarcină și se notează îndeosebi în GNC cu HTA prezentă înainte de sarcină.

Unele studii (46) subliniază că în formele focale inactive sau cu leziuni ușoare nu se înregistrează mortalitate fetală, în timp ce în formele focale cu leziuni glomerulare severe această mortalitate poate ajunge la 25%. Datorită asocierii frecvente cu IRC, formele difuze de GNC apar, în studiul respectiv, cu riscuri fetale și materne mai mari, corelabile îndeosebi cu preeclampsia

Scanned with OKEN Scanner

deosebit de precoce (săptămîna a 14-a) și severă. Riscul crescut de agravare în sarcină a unor GNC ereditare este uneori semnalat (34). Pentru a explica unele cazuri de agravare a leziunilor de GNC în timpul sarcinii și apariția unor complicații în evoluția sarcinii, unii autori (21) incriminează starea de hipercoagulabilitate, generatoare de proliferări glomerulare extracapilare (34).

Nu este încă pe deplin clar dacă FG și FPR înregistrează sau nu, în GNC, creșterea fiziologică produsă de sarcină la nivelul rinichiului normal. Din cercetările realizate, rezultă că această creștere există în cazul GNC cu funcție renală normală. Scăderea concentrației serice a ureei și creatininei și, în unele cazuri, apariția proteinuriei se corelează cu valorile mai mari ale FG (32). Această creștere este mai mică după instalarea IRC, astfel că în cazul unei scăderi cu 50% a FG nu mai apare nici o creștere. Supraadăugarea preeclampsiei determină constant reducerea valorilor FG.

Sindromul nefrotic (SN) reprezintă o condiție relativ frecvent întîlnită în graviditate, în primul rînd datorită originii sale preeclamptice în ultima parte a sarcinii (77). În al doilea rînd existența sa apare legată de dezvoltarea sau agravarea în sarcină a proteinuriei GNC preexistente, îndeosebi a GN membranoase, proliferative și membrano-proliferative, a nefrozei lipoidice, nefropatiei lupice, diabetice și amiloidice, a nefropatiilor ereditare (2, 19, 22, 32, 90, 98, 107). Deși considerată astăzi o eventualitate cu grad relativ mare de probabilitate, apariția SN sau agravarea proteinuriei preexistente nu reprezintă prin ea însăși un semn de agravare a nefropatiei sau un risc de preeclampsie.

Într-un stadiu recent (43), această eventualitate s-a realizat în 51 (42%) din 121 de sarcini la femei cu nefropatii preexistente, în 39 de cazuri (32%) proteinuria fiind de mărime nefrotică. În acest studiu, ca și în multe din cele citate mai sus, se subliniază prognosticul în general favorabil pentru nefropatie, mamă și făt al acestor SN, prognostic similar cu al GNC fără sindrom nefrotic. Greutatea mai mică a fătului la termen se corelează cu nivelul proteinemiei, hipoproteinemia severă putînd duce la prematuritate. Nu există, însă, posibilitatea separării certe, în prezent, a efectelor hipoproteinemiei de consecințele HTA, edemelor masive, anemiei și corticoterapiei. Gravidele cu nefroză lipodică aflate sub corticoterapie au o evoluție favorabilă a sarcinii și posibilitatea unor sarcini ulterioare sub corticoterapie. Aceeași evoluție se poate prevedea, în general, și pentru cazurile de GN membranoase și membrano-proliferative, deși incidența preeclampsiei pare mai mare. Urmărirea timp de 1—20 de ani a mai multor serii de gravide cu SN arată o mortalitate compatibilă cu istoria naturală a nefropatiilor cauzale.

Hipertensiunea apărută în timpul sarcinii și îndeosebi cea asociată SN înainte de sarcină și agravată de aceasta constituie un risc de prematuritate, pierdere fetală și complicații materne. Asocierea IRC compromite și mai mult șansele evoluției favorabile a sarcinii. Infecțiile, îndeosebi cele urinare, și, în unele cazuri, tromboembolismul reprezintă complicații care pot afecta prognosticul sarcinii la femei cu sindrom nefrotic.

În general, este rareori nevoie de a se recurge la biopsie renală, inclusiv în cazul SN apărute în timpul sarcinii (existînd și un risc crescut de sîngerare, datorită circulației renale amplificate). Întrucît chiar și atunci cînd există necesitatea diferențierii preeclampsiei de o nefropatie nou apărută se poate acționa clinic pentru hotărîrea delivrenței pe baza valorilor TA, funcției re-

Scanned with OKEN Scanner

nale și a stării fătului, efectuarea biopsiei poate fi decalată pentru prima săptămînă postpartum. Tot postpartum se poate realiza cercetarea bioptică cerută de precizarea stadiului unor nefropatii sau a diferențierii unei forme rare de SN, care apare și recidivează legat de sarcină. Biopsii renale intrapartum pot fi uneori necesare pentru SN produs de nefropatia diabetică și amiloidică, precum și de tromboza venelor renale, întrucît în toate aceste situații SN poate fi agravat de corticoterapie.

Multe femei cu SN prezintă edeme masive în timpul sarcinii. Restricția de sodiu poate contribui la limitarea dezvoltării edemelor dar este relativ ineficientă pentru asigurarea controlului retenției hidrosaline instalate. Deși folosirea diureticelor în sarcină este controversată (95) și edemele, ca atare, prezintă un risc redus pentru mamă, disconfortul pe care îl creează poate fi redus în condiții de relativă siguranță dacă se administrează diuretice simptomatic, cu monitorizarea electrolitemiei și a TA și dacă se opresc cu 2 săptămîni înainte de naștere, pentru a elimina riscul, de altfel mic, al trombocitopeniei și hiperbilirubinemiei neonatale.

Infecția urinară simptomatică apare cel mai frecvent la femei de vîrstă fertilă și poate realiza în timpul sarcinii toate formele clinice și de gravitate.

Pielonefrita acută (PNA) este una din cele mai serioase complicații medicale ale sarcinii, afectînd 1—2% din totalul femeilor gravide. Gravitatea sa este subliniată nu numai de mortalitatea maternă provocată înainte de era antibioticelor, ci și de faptul că, chiar și mai recent, un procent de 3% din bolnave fac șoc toxic (12), iar tulburările de creștere ale fătului, prematuritatea, anomaliile congenitale și decesul fetal înregistrează frecvențe, care ridică problema unei legături cauzale cu PNA (11).

Afecțiunea survine probabil cu 2 vîrfuri, unul precoce și altul tardiv în sarcină, ultimul acumulînd mai multe cazuri și fiind probabil favorizat de dilatația ureterală importantă (12). Spre deosebire de pielonefrita femeii negravide, care de cele mai multe ori nu afectează funcția renală, în sarcină se înregistrează frecvent scăderi pielonefritice ale FG (105). De asemenea, tendința marcată de recidivă face ca PNA de arcină să difere de evoluția ei în afara graviditații. Aproape 1/4 din totalul bolnavelor prezintă recidive, care se adaugă la încă 1/4 la care persistă infecția urinară asimptomatică. Aceste caractere explică de ce recunoașterea PNA ridică întotdeauna și problema eventualei sale încadrări ca episod acut al unei PNC necunoscute, prototip de nefropatie cu istorie naturală defavorabil influențată de sarcină chiar și în absența HTA și IRC.

Cistita acută microbiană recunoaște de multe ori o etiologie dominată mai puțin (ca PNA) de *E. Coli* și posibilități de existența unor valori ale bacteriuriei sub 10^5, considerate ca limită a bacteriuriei semnificative. Deși nu are gravitatea și implicațiile prognostice ale PNA, rezolvarea acestei infecții urinare joase în sarcină (inclusiv a formei sale cu bacteriurie nesemnificativă sau etiologie mai diferită, avînd denumiri variate, printre care și aceea de sindrom uretral) este importantă în primul rînd pentru prevenirea infecției ascendente și apariția PNA.

Tratamentul, realizat obligatoriu în spital și avînd pentru PNA durate cuprinse între 2—6 săptămîni, nu diferă de cel folosit pentru infecțiile urinare simptomatice în afara sarcinii, decît prin necesitatea evitării unor medicamente cu efecte secundare negative asupra fătului, îndeosebi sulfamidele în apropierea delivrenței și tetraciclinele în tot cursul sarcinii (1). De cele mai

Scanned with OKEN Scanner

multe ori, explorarea radiologică şi urologică poate fi decalată la 2 luni după naştere pentru cazurile cu cîteva recidive în cursul sarcinii, cazuri în care pot exista anomalii urinare corectabile chirurgical (27).

Infecţia urinară asimptomatică (bacteriuria asimptomatică) prezentă în timpul sarcinii are multiple particularităţi etiopatogenice, prognostice şi terapeutice (9, 15, 18, 30, 42, 89).

Apariţia sau persistenţa infecţiei este favorizată de modificările pe care le înregistrează aparatul urinar al femeii gravide, printre care se înscrie scăderea tonusului vezicii urinare şi a peristalticii ureterale, dilatarea ureterelor şi a pelvisului renal.

Instalată, de obicei, în primul trimestru de sarcină, bacteriuria este prezentă la aproximativ 5% din femeile gravide şi creează un risc de infecţie acută simptomatică, în principal PNA, în 20—40% din cazurile în care nu a fost eradicată prin tratament. Din rîndul gravidelor cu urină sterilă în primul trimestru doar 1% vor face o PNA în ultimul trimestru de sarcină. Acelaşi risc există şi pentru gravidele cu bacteriurie asimptomatică de prim trimestru eradicată prin tratament.

Întrucît este posibil să se prevină aproape în totalitate PNA din sarcină, se acordă o mare atenţie depistării precoce şi tratamentului eficient al bacteriuriei asimptomatice. În acest scop se indică efectuarea uroculturilor la toate gravidele în primul trimestru de sarcină. Orice bacteriurie depistată se tratează timp de 7 zile cu sulfizoxazol 1 g × 4/zi, ampicilină 0,5 g × 4/zi, trimetoprim-sulfametoxazol 2 tb × 2/zi, nitrofurantoin 100 mg × 4/zi sau, cînd este posibil, trimetoprim 100 mg × 2/zi, cefalosporine (cefalexin, cefradin) 0,5 g × 4/zi. Sulfamidele şi tetraciclinele prezintă contraindicaţiile arătate la PNA. Dacă s-a realizat eradicarea bacteriuriei, este indicată repetarea lunară a uroculturilor pe toată durata sarcinii. Dacă infecţia persistă după tratament sau recade, se retratează bolnava, avînd în vedere riscul dezvoltării PNA. Femeile cu bacteriurie asimptomatică recurentă în timpul sarcinii trebuie să facă postpartum explorările radiologice şi urologice despre care s-a amintit la PNA.

Nefropatia diabetică înregistrează afectarea microvasculară glomerulară ca formă dominantă de suferinţă renală în diabet. La începutul nefropatiei se constată creşterea dimensiunilor rinichiului cu hipertrofie glomerulară, creşterea FG cu hiperfiltraţie şi microalbuminurie la peste 50% din bolnavii cu diabet de tip I. Hiperperfuzia şi nefromegalia sînt influenţate de un control strict al glicemiei, deşi nefromegalia nu dispare. Mai tîrziu, apare o îngroşare difuză a membranei bazale glomerulare asociată cu creşterea volumului mezangiumului, funcţia menţinîndu-se încă mult timp normală. Reducerea funcţiei renale apare mai tîrziu, cînd mezangiul mult mărit ocupă o mare parte din volumul glomerulului şi determină ocluzia capilarelor glomerulare. Glomeruloscleroza nodulară realizează adesea un aspect caracteristic pentru această nefropatie (37, 71, 102).

Această suferinţă renală diabetică este considerată astăzi ca făcînd parte din grupul nefropatiilor nesemnificativ afectate de evoluţia unei sarcini şi care la rîndul lor nu influenţează semnificativ (şi dincolo de urmările diabetului ca atare) prognosticul fetal şi matern, atîta timp cît nu a atins stadii avansate de complicaţie şi scădere funcţională renală. Demonstrarea evoluţiei favorabile a sarcinii şi a prognosticului fetal bun (61, 101) a modificat

Scanned with OKEN Scanner

complet conduita anterioară, care recomanda avortul terapeutic pentru toate situațiile în care nefropatia diabetică era prezentă înainte de sarcină. Studiul amintit, cu nefropatii diabetice confirmate bioptic, a arătat că și în clasa cea mai defavorabilă a seriei de 209 gravide (clasa F, cu proteinurie mare și valori mult reduse ale FG) sînt încă posibile evoluții favorabile de sarcină și că în toate celelalte clase pierderile de sarcini sînt, în cea mai mare parte, datorate avortului spontan și corelabile cu scăderea FG.

Deși șansele pentru o evoluție favorabilă a sarcinii sînt mai mici la gravidele cu diabet și scad paralel cu severitatea complicațiilor acestuia, nefropatia diabetică nu pare să adauge un factor decisiv în prognosticul sarcinii (47, 101). Absența unei influențe defavorabile se corelează cu datele care arată că nici nefropatia nu este agravată de sarcină, întrucît valorile FG și FPR cresc odată cu sarcina. Această creștere lipsește doar în cazul nefropatiilor avansate, cu reducere de peste 50% a FG. Aceste creșteri sînt similare celor observate la gravidele fără nefropatie, singura deosebire fiind valorile mai mici ale fracției filtrate la femeile cu nefropatie diabetică. Absența înregistrării creșterilor amintite în unele studii mai vechi se explică, probabil, nu numai prin stadiul mai avansat al nefropatiilor diabetice la începutul sarcinii, ci și prin restricția salină severă impusă de tratamentul recomandat în acea perioadă (107). Existînd cu valori neglijabile în diabetul necomplicat, incidența preeclampsiei înregistrează o creștere de 2—3 ori în diabetul complicat, în care complicația renală contribuie mai mult prin gradul amputării funcționale decît prin faptul existenței sale.

Nefropatia lupică reprezintă o determinare renală principală, în cadrul afectării renale din colagenoze, care intră cel mai frecvent în discuție în legătură cu sarcina, celelalte colagenoze (poliartrita nodoasă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita) fiind mult mai rar prezente în patologie sau în relație semnificativă de răsunet reciproc cu sarcina (poliartrita reumatoidă).

Boală frecventă la femei și cu incidență maximă la vîrsta tînără, lupusul eritematos diseminat (LED) prezintă condiții pentru asociere relativ frecventă cu sarcina. Nu există un punct de vedere unitar cu privire la agravarea lupusului în sarcină (6, 24, 28, 36, 88). Exacerbările se întîlnesc în 10% din sarcinile survenite într-o perioadă de remisiune și în 50% din cele survenite într-o fază activă de boală. Ele apar mai frecvent în prima parte a sarcinii și în postpartum. Riscul exacerbării este de 3 ori mai mare în primele 20 de săptămîni și de 8 ori mai mare în postpartum; el aproape dispare între 20—40 de săpătmîni de sarcină (36).

Nu există nici o îndoială că boala influențează negativ evoluția sarcinii. Avortul spontan, nașterea prematură și mortalitatea perinatală cresc, îndeosebi cînd boala se află în activitate la începutul sarcinii sau în caz de exacerbare a ei în srcină. Apariția avortului spontan se corelează și cu prezența în sînge a anticoagulantului lupic (24). Posibilitatea transmiterii bolii la făt reprezintă o eventualitate excepțională, fiind probabil legată de autoanticorpii materni care au traversat placenta și se manifestă prin fenomen LE, tulburări de conducere, hemoliză și trombocitopenie autoimune, lupus discoid.

Bolnavele cu nefropatie lupică pot prezenta SN, HTA sau IRC , izolate sau în diferite asocieri. În timpul sarcinii aceste manifestări trebuie diferențiate de preeclampsie, iar preeclampsia li se poate asocia. Erupția cutanată, manifestările pleuritice, cilindrii granuloși și eritrocitari, persistența manifes-

Scanned with OKEN Scanner

tărilor după naștere și semnele biologice ale bolii lupice sînt elemente care permit evidențierea (6, 57).

Deși acționînd în consens cu efectul defavorabil al bolii asupra sarcinii și fiind, din această cauză, greu de separat, prezența glomerulonefritei lupice amplifică cert acest efect ducîndu-l pînă la riscul compromiterii sarcinii și, în unele situații, la risc de deces matern. În cazul bolnavelor cu glomerulonefrită focală, sarcina nu pare să agraveze evoluția nefropatiei, dar mortalitatea perinatală și preeclampsia prezintă incidențe crescute (66). Glomerulonefrita lupică difuză este agravată de sarcină. Global, prezența nefropatiei ridică incidența preeclampsiei la 30% în cazurile cu proteinurie ca singură manifestare renală de lupus și la 60% atunci cînd nefropatia evoluează cu HTA și IRC (36). Biopsiile renale efectuate la bolnave cu lupus în sarcină (57, 59) deși au arătat procente apropiate de supraviețuire fetală (în jur de 30%) la gravidele fără nefropatie, cu forme focale și respectiv difuze de glomerulonefrită, au evidențiat și faptul că decesele materne se înregistrează exclusiv în rîndul femeilor cu glomerulonefrită difuză, care prezintă agravări morfologice severe în postpartum. Procente mari de avort spontan (30%) și de exacerbări ale bolii în postpartum sînt constatate și în alte studii (67).

Bolnavele cu LED trebuie, de aceea, sfătuite să amîne sarcina pentru perioade de remisiune a bolii. Avînd în vedere exacerbările, uneori periculoase pentru mamă în postpartum, este necesară supravegherea atentă a femeii și după naștere.

Datorită diferitelor lor efecte secundare, medicamentele folosite pentru tratamentul bolii și al nefropatiei lupice prezintă o serie de limitări în ceea ce privește doza sau trebuie chiar întrerupte pentru perioada de sarcină.

Clorochina nu trebuie folosită, datorită riscului de suferință retiniană la făt, prin acumulare în tractul uveal (poate produce de altfel și anomalii cromozomiale). În doze mari, în condiții experimentale, ca și la om, corticosteroizii pot produce „gură de lup", iar în dozele obișnuite pot influența creșterea staturală și suprima activitatea suprarenalelor; o mică cantitate se transmite la făt în caz de alăptare la sîn. Azatioprina, teratogenă experimental, nu pare să influențeze semnificativ incidența malformațiilor fetale în dozele uzuale, dar poate favoriza infecțiile prin producerea leucopeniei la făt și se poate transmite prin alăptare. Sărurile de aur ca și D-penicillamina sînt de evitat avînd în vedere efectele toxice posibile. Antiinflanatoarele nesteroidice pot determina manifestări hemoragice sau hipertensiune pulmonară prin închiderea prematură a canalului arterial.

Rinichiul polichistic poate rămîne nediagnosticat la vîrsta fertilă întrucît devine simptomatic în jur de 40 de ani. Așa se explică de ce în momentul diagnosticului multe bolnave au dus deja la termen una sau mai multe sarcini. Din studiul retrospectiv al 284 bolnave și al familiilor lor (50) ca și din alte studii (13) nu a rezultat un risc crescut pentru sarcinile care evoluează în absența HTA și a IRC. Cînd acestea din urmă apar, crește incidența preeclampsiei și mortalitatea perinatală. Prezența, în aproape 20% din totalul bolnavelor, a unor anevrisme intracraniene, poate expune la accidente vasculare cerebrale în timpul sarcinii sau al delivrenței. Volumul crescut al rinichilor polichistici interferează rareori prin el însuși cu dezvoltarea și evoluția sarcinii.

Litiaza urinară are o prevalență redusă în timpul sarcinii, asemănătoare cu a femeilor negravide de aceeași vîrstă, și o istorie naturală insuficient cu-

Scanned with OKEN Scanner

noscută. Originea infecțioasă a calculilor este adesea semnalată iar cistinuria apare ca o cauză rară de calcul, coraliform îndeosebi (73, 94). În multe studii calculii urinari apar drept cauza cea mai frecventă a durerilor abdominale, care necesită spitalizarea gravidelor și frecvent intervenție chirurgicală pentru obstrucție însoțită de infecție urinară acută simptomatică, cu risc sever pentru mamă și făt (26). Calculii obstructivi cu urină neinfectată și funcție renală bună pot fi, sub supraveghere, temporizați chirurgical pînă după naștere. Dilatarea fiziologică a ureterelor în sarcină poate justifica o temporizare, în așteptarea unei eliminări spontane. Pentru unii calculi, rezolvarea este legată de cistoscopie cu cateterizare ureterală și dislocare. Dacă examenul radiologic este absolut necear pentru diagnostic sau în vederea tratamentului chirurgical, el poate fi făcut, luîndu-se măsuri de limitare maximă a riscului fetal. Examenul cu ultrasunete a redus mult numărul cazurilor cu examen radiologic obligatoriu în timpul sarcinii.

Insuficiența renală cronică și sarcina. Pare bine stabilit faptul că sarcina nu determină, de regulă, reducerea funcției renale la femei cu nefropatii cronice fără insuficiență renală sau care prezintă doar o ușoară reducere a capacității funcționale a rinichiului. Mai multe studii realizate în ultima decadă (2, 43, 45, 98) ajung la concluzii similare în cazul gravidelor care prezentau la începutul sarcinii valori ale creatininei serice mai mici de 1,4 mg%. În două studii, urmărind fiecare un număr mai mare de sarcini (43, 100) se constată o scădere a funcției renale numai la 8,6% și respectiv 8,9% din totalul gravidelor urmărite între 3 luni și 23 de ani după naștere; în ambele, mai puțin de jumătate din totalul gravidelor cu scădere a funcției renale în timpul sarcinii au evoluat ulterior către stadiul uremic al IRC. Nefropatiile cu o astfel de evoluție au fost rinichiul polichistic, amiloidoza, glomeruloscleroza focală și GN proliferativă extracapilară. La restul gravidelor, incluzînd cele cu scădere reversibilă și cele fără scăderea funcției renale în timpul sarcinii, nu au apărut în timp agravări ale evoluției naturale a funcționalității renale care să necesite implicarea unei intervenții nefavorabile a sarcinii.

Există puține date și persistă unele incertitudini cu privire la istoria naturală a nefropatiilor aflate la începutul sarcinii într-un stadiu mai avansat de IR, definit prin valori de 1,4—1,5 mg% și peste ale creatininei serice.

În timp ce unele studii (45, 98) prezintă date indicînd absența unui impact defavorabil al sarcinii asupra evoluției nefropatiilor cu IRC relativ avansată, altele, în general mai vechi (2, 60), ajung la concluzia că astfel de gravide prezintă un risc real de evoluție accelerată a insuficienței renale. Din această cauză și ținînd cont că în ultimele două decade s-au înregistrat progrese în ceea ce privește tratamentul unor nefropatii și al insuficienței renale, controlul HTA și îngrijirea prematurilor, mai recent (40) s-a reluat investigarea efectelor sarcinii asupra istoriei naturale a nefropatiilor ajunse într-un stadiu mai avansat, dincolo de ceea ce se consideră a fi o insuficiență renală ușoară.

Într-un astfel de studiu recent (38), 30% din totalul gravidelor urmărite au înregistrat o reducere semnificativă a funcției renale, într-un ritm mai rapid decît cel previzibil pe baza istoriei naturale cunoscute a nefropatiilor de care sufereau și a stadiului acestora la începutul sarcinii. Această reducere nu a putut fi corelată cu efectele unei HTA severe sau agravate de sarcină și a înregistrat valori mai mari pentru nefropatiile glomerulare comparativ cu

Scanned with OKEN Scanner

cele interstiţiale. Delivrenţa nu a influenţat reducerea progresivă a funcţiei renale la femeile care prezentaseră cele mai mari creşteri ale creatininei serice în timpul sarcinii. Stabilitatea funcţiei renale, înregistrată înainte de sarcină, nu permite să se excludă posibilitatea reducerii acesteia.

Într-un alt studiu recent (39), realizat la gravide cu valori mai mici de 40 ml/min. ale *clearance*-ului creatininei, în peste 1/3 din cazuri s-au înregistrat date indicînd o agravare a nefropatiei în timpul sarcinii, care a continuat şi după naştere.

Ambele studii citate prezintă însă o serie de limitări legate de numărul mic al gravidelor studiate, caracterul relativ arbitrar al definirii scăderii funcţiei renale produsă de sarcină şi incertitudinile privind procentul în populaţia generală a femeilor cu IRC capabilă să înregistreze o nouă deteriorare funcţională în timpul sarcinii.

Din datele obţinute în studiile amintite se pot extrage şi alte concluzii, utile pentru practică. Menţionăm în acest sens că, deşi nu asigură complet evoluţia favorabilă, supravegherea atentă a sarcinii în astfel de situaţii este absolut obligatorie. Chiar dacă se poate prevedea că scăderea funcţiei renale nu revine la valorile anterioare şi uneori continuă să se reducă după naştere, pot exista situaţii în care este preferabil să se recomande continuarea unei sarcini în care scăderea funcţionalităţii rinichiului nu se însoţeşte de HTA severă, iar femeia doreşte mult copilul, întreruperea sarcinii putînd reprezenta anularea ultimei şanse de sarcină viabilă. Deoarece avortul terapeutic nu poate garanta ameliorarea sau stabilizarea reducerii funcţionale produsă în timpul sarcinii şi întrucît prognosticul fetal este în general bun, recomandarea avortului trebuie să se facă cu mult discernămînt, mai ales în cazurile fără HTA severă.

Scăderea fertilităţii, împreună cu practica descurajării menţinerii produsului de concepţie şi recomandarea avortului terapeutic, explică numărul mic de sarcini în general şi al sarcinilor duse la termen în rîndul femeilor cu IR medie sau severă. Pe de altă parte, există mai multe publicaţii (44, 85) privind naşterea unor copii de către femei cu uremie depăşită, aflate în dializă cronică. Ţinînd cont de aceste date, este necesar ca medicul să explice femeilor cu insuficienţă renală consecinţele posibile ale sarcinii asupra funcţiei renale, inclusiv eventualitatea necesităţii dializei în timpul sarcinii, îndeosebi în cazul celor cu nefropatii glomerulare. Există situaţii în care istoria naturală a nefropatiei fiind de tip rapid evolutivă, pentru a realiza dorinţa naturală a femeii de a avea copil este necesar ca sarcina să se desfăşoare pe cît posibil înainte de apariţia insuficienţei renale. În astfel de cazuri, deşi dezvoltarea sau agravarea HTA şi prematuritatea reprezintă riscuri reale, naşterea unui copil sănătos este încă posibilă. Atunci cînd agravarea IRC face actuală recurgerea la dializă, aceasta trebuie recomandată precoce, la valori de 200 —250 mg uree sanguină şi realizată intensiv, cu o monitorizare fetală atentă, pentru a se preveni efectele uneori negative ale dializei, mai ales ale hipotensiunii, asupra fătului (44).

Există astăzi raportate mai mult de 1000 de sarcini care au evoluat la femei (cu uremie depăşită) cu transplant de rinichi. Nu există, în general, probleme legate de comprimarea rinichiului transplantat de către uterul gravid. Momentul cel mai favorabil pentru sarcină pare a se situa la 2—5 ani de la transplantare, cînd tratamentul imunosupresiv se realizează cu doze reduse,

Scanned with OKEN Scanner

ca urmare a stabilizării funcției rinichiului (14, 85). Tratamentul imunosupresiv se continuă în timpul sarcinii, întrucît riscul rejecției, pentru mamă și făt, este mult mai mare, comparativ cu toxicitatea fetală a imunosupresivelor. Atît prednisonul, cît și azatioprina trec în cantități mici prin placentă, iar ficatul fetal le transformă în mică măsură în produși activi. Nu sînt raportate malformații fetale atribuite ciclosporinei, iar cele corelate cu administrarea azatioprinei sînt variabil apreciate, între 0—9% (39, 75). Avînd în vedere riscul pentru făt al infecției cu virusul citomegalic și hepatic ca și riscul infecției bacteriene pentru gravidele supuse manevrelor invazive, este necesară o supraveghere atentă a gravidelor cu transplant de rinichi, ca și intensificarea corticoterapiei în momentele de stress, inclusiv cel legat de delivrență. Aceasta se realizează pe calea dictată de considerente obstetricale, independent de poziția particulară a rinichiului transplantat. Indicația unei biopsii renale în timpul sarcinii poate fi discutată atunci cînd este necesar să se precizeze cauza scăderii funcționalității transplantului, îndeosebi cînd există suspiciunea rejecției și, deci, necesitatea intensificării imunosupresiei.

Chiar și în condițiile examinate mai înainte, cînd evoluția nefropatiilor se agravează sau se complică din cauza graviditații, prognosticul fetal rămîne în general bun. Spre deosebire de unele studii mai vechi (60) care constatau absența de feți vii la femei avînd înainte de sarcină valori ale ureei sanguine mai mari de 60 mg%, cele mai multe studii (39, 40, 43, 76) înregistrează procente de supraviețuire fetală cuprinse între 54—90% în cazul gravidelor cu nefropatii, avînd funcție renală relativ conservată. Majoritatea nașterilor s-au realizat după împlinirea a 32 săptămîni de sarcină, cînd de regulă copilul supraviețuiește fără riscul tulburărilor de dezvoltare ulterioară. Aproximativ 1/3 din nașterile înregistrate la gravidele aflate în stadii mai avansate de IRC sînt nașteri premature și cu feți subponderali (43). Din cauza riscului hipertensiunii materne severe, al deceselor intrauterine și al altor suferințe ce pot compromite produsul de concepție, este necesară o atentă monitorizare antenatală. Nu există încă studii cu privire la dezvoltarea și eventualele dificultăți la învățătură ale copiilor cu viață intrauterină în mediu azotemic.

Insuficiența renală postpartum. În afara cazurilor obișnuite de insuficiență renală acută, avortul septic și disgravidia severă în primele luni și eclampsia, embolia amniotică, *placenta praevia*, hematomul retroplacentar și hemoragiile postpartum în ultima parte a sarcinii și primele zile după naștere reprezintă tipuri cauzale particulare ale sindromului la gravide. Leziunile epiteliului tubular pot fi reversibile sau nu ducînd, uneori, la necroză difuză sau parcelară a corticalelor renale. Destul de rar întîlnită în afara sarcinii, necroza corticală renală apare ca o complicație obstetricală, relativ frecventă, în producerea căreia un rol important îl are probabil reactivitatea crescută a vaselor renale la acțiunea aminelor vasoactive și activarea locală a coagulării. Sindromul de IRA avînd patogenia amintită apare, de regulă, în ultimul trimestru de sarcină și în primele 48 de ore după delivrență.

Există în ultimii ani tendința de a se izola sub denumirea de *insuficiență renală postpartum* un sindrom caracterizat prin insuficiență renală acută (IRA) asociată cu anemie hemolitică microangiopatică și, de obicei, trombocitopenie, avînd caracter idiopatic și apărînd după cel puțin 3 zile pînă la 10 săptămîni după o sarcină normală. Datorită asemănărilor clinice și histopatologice cu sindromul hemolitic și uremic, sindromul menționat poate fi con-

Scanned with OKEN Scanner

siderat ca o parte, ca un caz particular, a sindromului hemolitic și uremic în condițiile specifice organismului matern (36, 70, 87).

Debutul sindromului este, uneori, marcat de manifestări prodromale, gastrointestinale sau respiratorii superioare, cu durată de aproximativ o săptămînă (63, 93). Clinica este dominată de edeme, manifestări hemoragice și IRA severă, ce se constituie într-o asociere similară celei întîlnite în sindromul hemolitic și uremic. Paloarea marcată exprimă o anemie hemolitică severă, cu test Coombs negativ, aspecte particulare ale hematiilor pe frotiu de sînge (hematii fragmentate, „țepoase", „în coif"), număr crescut de reticulocite, valori reduse de haptoglobină și de multe ori trombocitopenie, cu reducerea mare a duratei de viață a trombocitelor. Deși produșii de degradare ai fibrinei pot avea valori ridicate, testele de coagulare, ca și complementul seric și factorii antinucleari, nu exprimă aspecte patologice. Anuria, hematuria microscopică și proteinuria se asociază, de cele mai multe ori, cu HTA severă. Manifestările hemoragipare, inclusiv la nivelul sistemului nervos central, sînt severe, adesea necontrolabile și cauzatoare de deces (103).

Leziunile morfopatologice caracteristice se constată la nivelul rinichiului și interesează arteriolele aferente, arterele interlobare și, numai uneori, glomerulii. Necroza fibrinoidă a pereților arteriolelor, asociată adesea cu tromboză, se poate extinde spre ansele glomerulare. În artere există îngroșare de intimă, hiperplazie musculară și ulterior fibroză intimală. Îngroșarea anselor capilare se dovedește în microscopia electronică ca ținînd de un strat neregulat, cu structură fibrilară, așezat între celulele endoteliale și membrana bazală, constituit cel puțin parțial din fibrină și derivați de fibrinogen. Tromboze capilare și lărgiri de mezangiu, cu sau fără hiperplazie celulară, pot fi uneori prezente. La o lună de la debut, leziunile renale dominante sînt scleroza glomerulară și fibroza interstițială. Zone de necroză focală hepatocitară și trombi de fibrină în sinusurile hepatice, leziuni de endocardită verucoasă și infarcte hemoragice în creier și alte organe sînt de asemenea prezente. Atît leziunile renale, cît și cele extrarenale, sînt similare celor întîlnite în sindromul hemolitic și uremic și în purpura trombotică trombocitopenică (63).

Evoluția clinică este adeseori gravă, posibil fulminantă (8, 63, 93), necesitînd dializă precoce. Anemia severă și trombocitopenia se mențin săptămîni sau luni, necesitînd adeseori transfuzii. În primele două luni de evoluție decesul se înregistrează în 50—60% din cazuri, prin hemoragii necontrolabile, leziuni cerebrale severe sau insuficiență renală. Printre supraviețuitori, majoritatea prezintă reduceri definitive, severe sau moderate, ale funcției renale. Sînt totuși semnalate și remisiuni clinice complete la persoane care au prezentat inițial o secvență a manifestărilor similară cu a celor decedați sau ajunși în stare de IRC (23). Mai mult, au fost descrise (8, 63) situații în care sindromul s-a prezentat ca o suferință renală minoră, asociată cu tulburări hematologice caracteristice. În mare parte, aceste caractere evolutive și prognostice sînt similare celor reținute pentru sindromul hemolitic și uremic la adult. Deși mult mai puțin gravă la copil, unde înregistrează decese în numai 5—16% din cazuri (29), evoluția și prognosticul sindromului rămîne marcată de o incidență mare (30%) a HTA și IRC.

Deoarece influențarea acestei evoluții severe ar putea fi realizată doar de o terapie bazată pe înțelegerea tulburărilor, vom prezenta pe scurt principalele ipoteze patogenice, cu implicații clinice posibile sau chiar probabile.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările hematologice și leziunile histopatologice ale sindromului indică formarea de trombi în vasele mici, distrugerea și modificarea formei hematiilor din cauza traumatizării lor în timpul trecerii printr-o microcirculație alterată. Cauza tulburării sistemului hemostatic și patogeneza formării trombilor nu se cunoaște, ipotezele formulate fiind, în principal, bazate pe concluziile studiilor privitoare la sindromul hemolitic și uremic și la purpura trombotică trombocitopenică (8).

O primă ipoteză, care are în vedere o reacție Schwartzman generalizată, prin eliberarea în circulație a unor endotoxine sau amine vasoactive ce lezează endoteliul vascular, nu poate să explice unele aspecte esențiale ale sindromului. În primul rînd, în acest sindrom lipsesc semnele biologice de coagulopatie de consum. Mai mult, nu poate fi detectată o creștere a metabolismului fibrinogenului ca substrat final al coagulării intravasculare (36). Pe plan terapeutic tratamentul anticoagulant nu modifică procentul mortalității și IRC (93).

Depunerea de trombi plachetari în microcirculație este considerată elementul primar într-o a doua ipoteză patogenică (36). Ea explică prezența produșilor de fibrină-fibrinogen în trombii intravasculari, ca urmare a fixării lor inițiale pe suprafața trombocitelor; explică de asemenea trombocitopenia prin consumul exagerat de trombocite. Agregarea plachetară ar putea fi consecința suferinței endoteliale produsă de endotoxine, amine vasoactive sau complexe imune. Există și posibilitatea explicării agregării plachetare și a formării trombilor prin alte mecanisme (53), care nu necesită formare de tromboxan, eliberare de mediatori plachetari, calciu sau magneziu. Pentru cazul purpurei trombotice trombocitopenice un astfel de mecanism are în vedere realizarea unor suprafețe de agregare pe multimeri, formați din elemente ale complexului Willebrand (62). Eliminarea acestor suprafețe de agregare prin plasmaferează poate explica ameliorarea unor bolnavi sub astfel de tratamente. Pentru cazul sindromului hemolitic și uremic, agregarea plachetară ar putea rezulta și dintr-un deficit de prostaciclină, care să se coreleze cu valorile scăzute ale principalului său metabolit stabil — 6 ketoprostaglandina F 1 alfa — și cu corectarea acestor scăderi după administrare de prostaciclină sau după plasmaferează. Deoarece prostaciclina poate fi inhibată de peroxidazele formate în timpul producerii acidului arahidonic, se poate avea în vedere reducerea potențialului antioxidant ca tulburare prezentă în plasma acestor bolnavi (103). Faptul că aspirina și dipiridamolul nu și-au dovedit eficacitatea (84) se înscrie aparent împotriva ipotezei hiperagregării plachetare.

Corelarea modificărilor fiziologice ale sistemului de coagulare și fibrinoliză în sarcină, cu apariția, după normalizarea acestor modificări, a tulburărilor caracteristice IR postpartum este greu de realizat în prezent. Din unele observații (3) ar rezulta că nivelurile ridicate de estrogeni predispun la apariția sindromului hemolitic și uremic la unele femei, care folosesc etinilestradiolul drept contraceptiv și a IR postpartum după 6—8 luni de la delivrență în cazul utilizării aceluiași contraceptiv (8). Indiferent de implicarea sau nu a unei modificări hormonale legate de sarcină, alterările hematologice și renale rezultă din formarea de trombi în microcirculație probabil prin agregare patologică plachetară, IR post-partum apărînd, astfel, ca o formă particulară de sindrom hemolitic și uremic. Atunci cînd sarcina sau delivrența se complică cu oricare din cauzele obișnuite ale IRA, diagnosticul IR post-

Scanned with OKEN Scanner

partum este greu de realizat, întrucît majoritatea cauzelor din trimestrul al III-lea pot induce coagulare vasculară diseminată.

Nu există, în prezent, terapii care să amelioreze tulburările hematologice şi să reducă severitatea leziunilor renale. Caracterul dinamic al tulburărilor hematologice şi severitatea variabilă a sindromului face şi mai dificilă aprecierea încercărilor terapeutice. Dincolo de terapia simptomatică şi de susţinere, inclusiv dializa, plasmafereza şi administrarea de antiagregante plachetare par să reprezinte singurele terapii capabile să influenţeze formarea trombilor şi să prevină leziunile renale, mai ales cînd sînt aplicate înainte de constituirea necrozelor tisulare.

Bibliografie

1. ANDRIOLE V.T. — Medical complications during pregnancy, Saunders Company, Philadelphia, 1975.
2. BEAR R. — Pregnancy in patients with renal disease, Obstet. Gynec., 1976, 48, 13.
3. BLOOM A.L. (sub red.) — Haemostasis and thrombosis, Churchill — Livingstone Ltd., Edinburgh, 1981.
4. CARAMAN P.L. — Pregnancy under captopril, Therapie, 1984, 39, 59.
5. CHAMBERLAIN G.V.P. şi colab. — How obstetricians manage hypertension inpregnancy, Brit. Med. J., 1978, i:626.
6. CIORTOLOMAN H. şi colab. — Asocierea dintre lupusul eritematos diseminat cu afectare renală şi sarcină, Rev. Ped. Obstet. Ginec., 1985, 4, 329.
7. CHESLEY L.C. — Hypertensive disorders in pregnancy, Appleton Century Crofts, New York, 1978.
8. CLARCKSON A.R. şi colab. — Post-partum renal faillure: the generalizated Schwartzman reaction, Australas. Ann. Med., 1969, 18, 209.
9. CLAVE H. şi colab. — Le dépistage systématique de l'infection urinaire gravidique et ses consequences, Rev. Franç. Gynec. Obstet., 1982, 7, 105.
10. COCKBURN J. şi colab. — Final report of study in hypertension during pregnancy, Lancet, 1982, 8 273, 647.
11. COLASSON F. şi colab. — Les risques foetaux et maternels dans l'infection urinaire gravidique, Rev. Franç. Gynec. Obstet., 1981, 4, 269.
12. CUNNINGHAM F.C. şi colab. — Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinica /review, Obstet. Gynec., 1973, 42, 112.
13. DALGAARD O.Z. — Polycystic disease of the kidney, Disease of the kidney, 3-rd edition, Little Brown, Boston, 1979.
14. DAVISON M. şi colab. — Pregnancy in women with renal allografts, Sem. Nephrol., 1984, 4, 240.
15. DRĂGAN I. şi colab. — Imunofluorescenţa bacteriilor urinare în diagnosticul de sediu al infecţiei urinare la gravide, Viaţa Med., 1985, 32, 279.
16. DUBOIS E.L. — The clinical picture of systemic lupus erithematosus, Univ. Souther California Press, Los Angeles, 1974.
17. ESTES D. şi colab. — The natural history of systemic lupus erithematosus by prospective analysis, Medicine (Baltimore), 1971, 50, 85.
18. FARROW W.E. — Infections of the urinary tract, Med. Cl. N. Amer., 1983, 67, 187.
19. FEITELSON R.J. şi colab. — Pregnancy and nephrotic syndrome due to amyloidose, Amer J. Obstet. Gynec., 1971, 111, 306.
20. FELDING C.F. — Obstetric aspects in women with hystoria of renal disease, Acta Obstet. Gynec. Scand., 1969, 48, suppl. 42.
21. FERRIS T.F. şi colab. — Renal disease, Saunders Comp., Philadelphia, 1975.
22. FINKELSTEIN R.O. şi colab. — Clinical spectrum of post-partum renal faillure, Amer. J. Med., 1974, 54, 649.
23. FERRIS T.F. şi colab. — Hypertension in pregnancy, J. Willey-Sons, New York, 1976.
24. FEINSTEIN D. — Lupus anticoagulant, thrombosis and fetal loss, N. Engl. J. Med., 1974, 54, 649.

Scanned with OKEN Scanner

87. ROLISSON J.S. și colab. — Irreversible post-partum renal faillure: a new syndrome Q. J. Med., 1968, 37, 423.
88. ROMOȘAN I. și colab. — Relația dintre sarcină și lupusul eritematos diseminat, Viața Med., 1983, 9, 403.
89. RONALD A.R. și colab. — Urinary infection prophylaxis in women, Ann. Intern. Med., 1981, 94, 268.
90. ROSENMANN E. și colab. — Renal vein thrombosis in the adult, Medicine (Baltimore), 1968, 47, 269.
91. RUSH R.W. și colab. — Contribution of pre-term delivery to perinatal mortality, Brit. Med. J., 1976, ii, 965.
92. SCHEWITZ L.J. — Hypertension and renal disease in pregnancy, Med. Cl. N. Amer., 1971, 47, 55.
93. SEGONDS A. și colab. — Post-partum hemolytic-uremic syndrome, Clin. Nephrol., 1979, 12, 229.
94. SHERRARD D.J. — Metabolic courses of nephrolithiasis, West. J. Med., 1983, 138, 541.
95. SIBAI B. și colab. — Effects of diuretics on plasma volume in pregnancy with long-term hypertension, Amer. J. Obstet. Gynec., 1984, 150, 831.
96. SKRET A. — Hemodynamic response to hydralazine in pregnant women with hypertension, Ginekol. Pol., 1984, 55, 209.
97. SPARGO B.H. și colab. — The renal lesion in preeclampsia, în: Hypertension in pregnancy, J. Willey and Sons, New York, 1976.
98. STRAUCH B.S. și colab. — Kidney disease and pregnancy, Brit. Med. J., 1974, 4, 578.
99. STRAUSS AND WELT — Diseases of the Kidney, third ed., vol. II, Little and Brown Co. Inc., Boston, 1979.
100. SURIAN M. și colab. — Glomerular disease and pregnancy, Nephron, 1984, 36, 101.
101. ȘERBAN V. și colab. — Diabetul zaharat și sarcina: probleme de depistare și tratament, Viața Med., 1986, 9, 57.
102. VIBERTI G.C. și colab. — Effect of control of blood glucose on the urinary excretion of albumin and β_2-microglobulin, New Engl. J. Med., 1979, 300, 638.
103. WEBSTER J. și colab. — Prostacyclin deficiency in haemolytic-uremic syndrome, Brit. Med. J., 1980, 1, 281.
104. WEISMAN S.A. și colab. — Nephrotic syndrome in pregnancy, Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, 117, 867.
105. WHALLEY P.J. și colab. — Transient renal dysfunction associated with acute pyelonephritis of pregnancy, Obstet. Gynec., 1975, 46, 1 974.
106. WHITELOW A. — Maternal methyldopa treatment and neonatal blood pressure, Brit. Med. J., 1981, 283, 471.
107. WISEMANN M.J. și colab. — Effect of blood glucose, control on increased glomerular filtration rate and kidney size, New Engl. J. Med., 1985, 312, 617.
108. WOOD S.M. și colab. — Selectivity of proteinuria assesed by different methods, în Hypertension in pregnancy, Lindheimer M.D. și colab., J. Willey and Sons. New York, 1976.

probleme de gastroenterologie

Scanned with OKEN Scanner

Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul hepatopatiilor etanolice

R. OANCEA

I. Introducere

Boala hepatică etanolică constituie astăzi una din cauzele principale de morbiditate şi moarte în cele mai multe ţări ale lumii. Aproape toate statisticile publicate în ultimele 2—3 decenii (44) consemnează creşterea continuă a frecvenţei hepatopatiilor etanolice, care au devenit astfel o problemă importantă de sănătate publică. Această tendinţă este valabilă şi pentru ţara noastră (3, 49). Previziunile existente indică, în ceea ce priveşte incidenţa acestor boli în viitor, o curbă ascendentă şi obligă la instituirea unei strategii preventive mai eficace.

Consumul de alcool pe cap de locuitor şi incidenţa cirozei etanolice sînt în creştere paralelă în cele mai multe părţi ale lumii (19). Ritmul consumului de alcool a crescut mai mult de 30% în ultmii 20—30 ani. Aproximativ 1/3 din bolnavii adulţi internaţi în spitale au probleme legate de abuzul de alcool, mărturisit sau nu, dar numai o parte din aceste probleme sînt corect diagnosticate.

Alcoolismul şi bolile legate de alcool ridică probleme multiple în practica zilnică a medicinii interne. Alcoolismul este o boală multisistemică, cu semnificaţii particulare în domeniul patologiei digestive şi cu acţiune esenţială asupra ficatului, pancreasului şi tubului digestiv. Aspectele psihosociale şi bolile legate de alcoolism produc atît suferinţă personală, dar în acelaşi timp au repercusiuni asupra resurselor economice (52). Este cît se poate de evident că a sosit timpul să devenim mai mult şi mai eficace interesaţi în problemele de diagnostic şi tratament ale bolnavilor alcoolici.

Măsurile preventive sînt de valoare numai atunci cînd sînt aplicate înainte de constituirea bolii ireversibile. Din nefericire, profilaxia alcoolismului este o problemă pentru care nu avem un răspuns la ora actuală. În prezent, în cele mai multe situaţii, continuăm să tratăm complicaţiile medicale ale alcoolismului. Se speră că prin combaterea alcoolismului şi prin recunoaşterea precoce a multor suferinţe generate de etanol, să putem interveni în stadiile iniţiale ale bolii, pentru a preveni dezvoltarea cirozei ireversibile.

Consumul total de alcool pe an şi pe cap de locuitor este în creştere într-o proporţie alarmantă. Abuzul de etanol poate fi cauza multor boli grave, dar dintre toate, afectarea ficatului se situează pe primul plan. Noţiunile de ciroză şi alcoolism cronic sînt asociate de secole. Datele epidemiologice au

Scanned with OKEN Scanner

stabilit fără îndoială că abuzul de etanol duce la ciroză și că riscul dezvoltării cirozei este în legătură cu cantitatea și durata consumului de alcool (19, 44). După multe controverse, hepatotoxicitatea etanolului a fost demonstrată. Persistă încă controversa în ceea ce privește doza de alcool cirogenă și durata impregnării. În multe țări ale lumii, etanolul este cauza cea mai frecventă a cirozei hepatice, iar incidența cirozei etanolice este în creștere constantă. Pe de altă parte, se apreciază că la ora actuală, 75% din toate decesele atribuite etilismului cronic sînt rezultatul cirozei etanolice (21, 53).

Durata intoxicației etanolice și evacuarea cantității de alcool ingerat sînt factori importanți pentru inducția hepatopatiei. Limitele precise ale ingestiei excesive sînt discutabile, dar, în general, acești bolnavi aveau mai mult de 80 g de alcool pe zi și în multe cazuri peste 160 g pe zi, pentru o perioadă de cel puțin 10 ani. Forma în care este consumat etanolul nu are nici o influență asupra gradului de toxicitate. Berea este tot atît de nocivă ca și vinul sau băuturile distilate tari, pentru cantități egale de grame de alcool ingerate. De asemenea, aspectul zilnic al intoxicației etanolice nu este absolut esențial pentru producerea bolii hepatice.

Studiul intoxicației etanolice arată că incidența bolii hepatice grave survine de obicei după un consum zilnic de 80 g etanol, pentru o perioadă lungă de timp (10—15 ani). Evident că cei mai mulți indivizi tolerează bine și fără risc cantitățile mici de alcool. Totuși, s-a arătat că doze mici de etanol, 20 g pentru femei și 40 g pentru bărbați, luate zilnic pe o durată de mulți ani, pot genera suferință hepatică (36), foarte probabil la bolnavi cu susceptibilitate mare la efectele toxice ale alcoolului. Pe de altă parte, numai 10—20% din marii băutori fac ciroză hepatică. Este clar că la ora actuală nu știm dacă o cantitate orecare de alcool are în toate cazurile efecte dăunătoare asupra ficatului, după cum este foarte probabil să nu se poată preciza doza zilnică de alcool, care ar putea fi recomandată ca sigură și fără risc de suferință hepatică (19, 53). Vechimea intoxicației etanolice nu totdeauna este ușor de apreciat, întrucît alcoolicii adeseori neagă dependența lor de etanol, mai ales în cazul femeilor. De altfel, în prezent este bine știut că femeile dezvoltă suferință hepatică mai rapid și pentru o cantitate de etanol mai mică decît bărbații, iar prognosticul bolii hepatice la femei este mai rezervat (30, 45). Descoperirea că bolnavul consumă cantități mai mari sau mai mici de alcool este numai unul din factorii interesați în producerea bolii hepatice, deoarece există consumatori de etanol, cu vechime apreciabilă, care par să fie rezistenți cel puțin la o parte din efectele toxice ale alcoolului.

II. Patogeneză

Patogeneza hepatopatiei etanolice a înregistrat în ultimii 10 ani progrese notabile. Totuși, pînă în prezent ea nu a fost pe deplin elucidată. Deși alterările biochimice și morfologice la nivelul ficatului, prin acțiunea toxică a etanolului, sînt bine stabilite actualmente, persistă încă necunoscute, mai ales în ceea ce privește mecanismele prin care etanolul duce la instalarea bolii hepatice. Dovada pentru efectul toxic direct al etanolului sau metaboliților săi asupra ficatului există (11, 20, 21), dar nu știm dacă etanolul singur, independent de alți factori, poate duce la ciroză. Răspunsurile la toxicitatea

Scanned with OKEN Scanner

etanolului sînt foarte variabile şi este bine cunoscut faptul că numai o parte din marii băutori cronici fac ciroză hepatică. Concepţia după care etanolul produce leziuni ireversibile ale ficatului se bazează, în principal, pe argumente de ordin epidemiologic, care arată că ciroza etanolică apare predominant la cei care consumă cantităţi mari de alcool. Dar abuzul de alcool nu este singurul factor esenţial în producerea cirozei. Variaţiile individuale considerabile în susceptibilitatea indivizilor faţă de efectele hepatotoxice ale alcoolului ridică problema existenţei altor factori implicaţi în patogenia bolii hepatice etanolice. Factorii care ar putea să explice aceste diferenţe mari individuale nu sînt cunoscuţi pînă acum.

În ultimul timp au fost elucidate multe din aspectele care privesc metabolismul etanolului şi bazele biochimice ale efectelor sale hepatotoxice. Se crede că mecanismele prin care alcoolul provoacă leziuni hepatice sînt multiple, atît prin impactul asupra organitelor celulare, cît şi prin tulburări metabolice legate de oxidarea alcoolului la nivelul celulelor hepatice. În plus, diverse argumente sugerează intervenţia posibilă a altor factori în producerea bolii hepatice, cum sînt malnutriţia, predispoziţia genetică şi tulburările imunologice, pe lîngă acţiunea toxică a etanolului.

Malnutriţia a fost considerată cu mulţi ani în urmă ca avînd un rol major în geneza bolii hepatice alcoolice. Ipoteza malnutriţiei s-a bazat atît pe studii clinice, dar mai ales experimentale, publicate în jurul anului 1940, care au arătat că leziunile hepatice nu apăreau la animale decît dacă administrarea alcoolului era însoţită de un deficit nutriţional. Acest concept a căzut în dizgraţie odată cu cercetările începute în anul 1960, care au dovedit că alcoolul provoacă leziuni hepatice chiar în prezenţa regimului alimentar bine echilibrat (20, 43), fapt ce a pus la îndoială rolul esenţial al malnutriţiei în patogeneza bolii şi a dus la concluzia că alcoolul singur poate fi incriminat la originea hepatopatiei, în pofida unei alimentaţii normale.

În ultimii 5 ani, prevalenţa malnutriţiei este din nou consemnată tot mai des, în hepatopatia etanolică (25). Interesul pentru această etiologie a fost reluat pentru argumente bine întemeiate. În malnutriţia din rezecţia intestinală şi *bypass*-ul jejuno-ileal au fost puse în evidenţă leziuni ale ficatului de tipul hepatopatiei etanolice (37, 38). De asemenea, s-a arătat că există mecanisme multiple prin care etanolul poate induce deficit nutriţional. Consumul cronic de alcool furnizează un număr mare de calorii, de unde diminuarea apetitului şi a substanţelor nutritive în raport cu ingestia de etanol. În alcoolismul cronic pot să apară gastrită etanolică, afectarea intestinului subţire şi a pancreasului, adeseori cu diaree cronică, ceea ce împiedică asimilarea unei varietăţi de substanţe nutritive, în special aminoacizi şi vitamine (48). Atît studiile mai vechi, cît şi cele efectuate recent dovedesc că malnutriţia se asociază frecvent cu boala hepatică etanolică (26). Deşi, cei 2 factori ar putea acţiona sinergic, pînă în prezent această asociere nu a fost elucidată. Oricum, numai coexistenţa dintre malnutriţia protein-calorică şi hepatopatia etanolică, nu dovedeşte că malnutriţia ar fi o cauză principală a bolii hepatice.

Rolul predispoziţiei genetice nu este încă clarificat. Cele mai multe studii indică o prevalenţă crescută a antigenului HLA-B_8 la bolnavii cu hepatopatie etanolică (46). Probabil că cercetări viitoare vor preciza dacă markerii genetici vor oferi o cale practică de punere în evidenţă a bolnavilor predispuşi la ciroză alcoolică.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia imună a hepatopatiei etanolice a cîștigat teren în ultimii ani și există credința că ea intervine cel puțin în unele forme de boală (9, 33). Menținerea evoluției leziunilor hepatice, chiar după întreruperea consumului de alcool, a fost pusă pe seama tulburărilor hepatice autoimune. Punerea în evidență a hiperreactivității imunologice a limfocitelor T față de hialinul alcoolic și demonstrația citotoxicității limfocitelor T față de hepatocitele ce conțin hialin alcoolic pledează în acest sens (14). Mai recent s-a arătat că modificările răspunsului imun, probabil determinate genetic, sînt îndreptate împotriva componentelor membranei hepatocitare, modificată de alcool, așa cum arată limfotoxicitatea față de hepatocitele autologe (13), precum și prezența anticorpilor împotriva membranei hepatocitare (22). Sensibilizarea imunologică față de componentele hepatocitare ar putea avea un rol, dar pînă în prezent nu a fost stabilită o legătură cauzală între mecanismul imunologic și lezarea hepatică indusă de etanol.

Acetaldehida, metabolit al degradării alcoolului, pare să fie implicată atît în acțiunea toxică, cît și în modificările antigenice hepatocitare. Deficitul de acetaldehid-dehidrogenază, pus în evidență în citosolul hepatocitelor (50), susține ipoteza responsabilității acetaldehidei.

Alte mecanisme invocate în boala hepatică alcoolică includ *starea de hipermetabolism* și hipoxia *centrolobulară*. Ingestia cronică de etanol atrage după sine un consum crescut de O_2 de către ficat, ceea ce produce hipoxie și necroză centrolobulară.

În concluzie, apreciem că la ora actuală se poate afirma că patogeneza hepatopatiei etanolice, complexă și insuficient cunoscută, este foarte probabil condiționată de factori multipli.

III. Diagnosticul histologic

Histopatologia bolii hepatice etanolice include, în principal, steatoza, fibroza hepatică, hepatita alcoolică și ciroza, leziuni care pot fi găsite singure sau, mai frecvent, asociate. Aspectele histologice au mare valoare nu numai pentru stabilirea diagnosticului, ci și pentru aprecierea severității și prognosticului bolii (4, 12, 39).

1. *Steatoza hepatică* se caracterizează prin încărcarea hepatocitelor cu picături de lipide, în principal cu trigliceride. Depozitarea grăsimilor în ficat este tulburarea cea mai frecvent întîlnită în consumul cronic de etanol și apare în stadiul precoce al bolii. De obicei, grăsimile se acumulează în zonele 3 și 2 ale acinului hepatic Rappaport, adică centrolobular și în zona medie. La început, *steatoza este microveziculară*, sub formă de picături mici, multiple, dispuse în jurul nucleului sau la unul din polii celulei. Ulterior, odată cu accentuarea gradului modificărilor grăsoase, picăturile mici se unesc pentru a forma *steatoza macroveziculară*, cu globule unice mari, ce ocupă cel puțin 1/2 din citoplasma hepatocitului și dislocă nucleul către periferie, dînd uneori celulei aspectul de inel cu sigiliu. Ultima formă este mai des întîlnită. În steatoza hepatică severă, globulele mari de grăsime pot fi găsite aproape în toate celulele hepatice, iar în unele arii ruptura celulelor vecine are drept rezultat formarea de agregate mari sau chisturi grăsoase.

Grăsimile extracelulare, sub formă de globule, agregate sau chisturi grăsoase, pot fi înconjurate și invadate de celule inflamatorii și macrofage,

ceea ce duce la formarea de *lipogranuloame*. De obicei, celulele sînt limfocite și plasmocite, mai rar eozinofile și neutrofile. Lipogranulomul reprezintă o modificare reactivă inflamatoare și, în cele mai multe cazuri, dispare fără sechele, odată cu remisiunea steatozei.

În steatoza simplă sau izolată, nu există nici fibroză și nici necroză. Atunci cînd se adaugă leziunile fibrotice, vorbim de steatofibroză hepatică. Steatoza hepatică simplă este o tulburare benignă, ușor reversibilă, în 4—6 săptămîni sau cel mult cîteva luni, atunci cînd bolnavul suprimă alcoolul și se alimentează corespunzător. În afară de etilismul cronic, steatoza hepatică poate fi întîlnită într-o varietate întinsă de condiții, mai ales deficitul proteic sever, obezitate marcată și diabet zaharat. Steatoza etanolică izolată și masivă se poate complica cu icter colestatic. Complicații mai rare, dar cu totul particulare, includ sindromul Zieve (steatoză hepatică, hiperlipemie, anemie hemolitică) și sindromul Reye (steatoză, encefalopatie hepatică).

2. *Fibroza hepatică* se caracterizează prin producerea în exces a țesutului conjunctiv și mai ales a colagenului. De obicei, se asociază cu steatoza, dar este diferită de alte tipuri de boală, cum este ciroza, în care are loc regenerarea nodulară. Inițial, fibroza este localizată perivenular, în jurul venelor centrolobulare și perisinusoidal, mai ales în jurul sinusoidelor adiacente venulelor hepatice terminale. *Fibroza perivenulară sau centrolobulară* (28) este modificarea histologică cea mai precoce a tulburărilor metabolismului colagenului din alcoolismul cronic și ar putea să explice hipertensiunea portală, în absența cirozei hepatice. Se crede că bolnavii cu steatoză hepatică, care asociază fibroză perivenulară, au tendință mai mare de progresiune către ciroză, dacă ingestia de alcool continuă, fibroza centrolobulară fiind prima leziune într-o secvență de evenimente ce pot duce la stadiul ireversibil de ciroză. De aici, importanța practică a recunoașterii într-un stadiu precoce, încă reversibil, a acelor bolnavi cu alcoolism cronic, care probabil vor progresa către ciroză hepatică. *Fibroza perisinusoidală sau pericelulară* (din spațiul Disse), de asemenea, este caracteristică pentru hepatopatia etanolică. Fibrele de colagen, distribuite pericelular, încercuiesc hepatocitele sau grupuri de hepatocite, formînd uneori rozete. Fibroza perivenulară și perisinusoidală se asociază și pot să apară atît în cadrul inflamației și necrozei hepatice, cît și ca un proces independent, înainte de instalarea leziunilor mai severe. Pe măsură ce boala progresează, fibroza invadează lobulul hepatic și în final septuri fibroase unesc spațiile porte cu venele centrolobulare. Mecanismul producerii fibrozei hepatice este necunoscut. Au fost invocate acțiunea directă a etanolului, eliberarea de substanțe fibrogenetice de către hepatocitele lezate, modificări ale activității colagenazei de către etanol, creșterea activității peptidilprolinhidroxilazei și, mai recent, un mecanism imunologic, dar contribuția sau importanța fiecăruia din aceste mecanisme nu a fost precizată. Celulele Ito, situate în spațiile pericelulare, descresc pe măsură ce crește cantitatea de colagen din spațiul Disse, dar în același timp crește numărul celulelor tranziționale, a miofibroblaștilor și fibroblaștilor în spațiile perisinusoidale (12, 18). De altfel, se crede că celulele Ito, celulele tranziționale, miofibroblaștii și fibroblaștii provin din aceeași celulă de origine (tabelul I).

3. *Hepatita etanolică* se caracterizează prin necroză hepatocelulară, infiltrat inflamator cu leucocite polimorfonucleare sau mononucleare și corpusculi hialini intracitoplasmatici (corpusculi Mallory), cu sau fără steatoză. Aproape în toate cazurile găsim fibroză intralobulară și peri-

TABELUL I

CARACTERELE HISTOLOGICE PRINCIPALE ALE HEPATOPATIILOR ETANOLICE

Diagnosticul	Caracterele histologice principale
1. Steatoza hepatică	— Steatoza microveziculară — Steatoza macroveziculară
2. Fibroza hepatică	— Fibroza perivenulară — Fibroza pericelulară
3. Hepatita etanolică	— Necroză hepatocelulară — Infiltrat inflamator cu polimorfonucleare și limfoplasmocite — Corpusculi hialini intracitoplasmatici (corpusculi Mallory)
4. Ciroza hepatică	— Noduli de regenerare (micro- sau macronoduli) — Ciroză micronodulară (inițial) — Fibroză hepatică difuză — Dezorganizarea arhitecturii lobulare

portală. Deși, caracterele morfologice sînt cele mai utile pentru diagnostic, nici una dintre modificări nu este patognomonică pentru etiologia etanolică. Există o mare diversitate în asocierea leziunilor histologice, dar prezența infiltratului inflamator și a necrozei hepatocitare, într-un grad oarecare, este constantă. Hepatita alcoolică este una din complicațiile grave ale etilismului cronic, fiind considerată ca leziune de tranziție în dezvoltarea cirozei. Totuși, are potențial de reversibilitate, cu grade variate de fibroză reziduală.

Necroza hepatocelulară, de mare importanță pentru diagnostic, este situată predominant în regiunea centrolobulară. La început, leziunea este de tip balonizare hepatocitară, ulterior apare necroza acidofilă. Atunci cînd necroza centrolobulară este accentuată, ea îmbracă aspectul de *necroză hialină sclerozantă*, ce poate oblitera venele centrolobulare și duce la hipertensiune portală postsinusoidală, chiar în absența cirozei hepatice. Patogenia necrozei hepatocitare nu este cunoscută.

Infiltratul inflamator este format inițial din polinucleare neutrofile și macrofage, apoi din limfocite și plasmocite. În boala hepatică alcoolică putem întîlni atît infiltratul inflamator acut, cît și cronic, ceea ce definește, în principal, forma acută sau cronică de boală. Infiltratul cu leucocite polimorfonucleare constituie un aspect particular al modificărilor histologice, sugestiv totdeauna pentru hepatita etanolică. Acumularea de granulocite poate avea loc ca un răspuns direct față de leziunile hepatocitare sau față de hialinul alcoolic. Infiltratele cu polimorfonucleare înconjoară zonele de necroză, celulele hepatice ce conțin corpi Mallory, hepatocitele cu transformare grăsoasă, celulele hepatice balonizate sau chiar hepatocitele aparent sănătoase. Infiltratul inflamator cu limfocite și plasmocite este considerat astăzi ca parte integrantă a bolii hepatice alcoolice active (47), avînd morfologie similară cu cel din hepatita cronică activă. Poate avea aspectul de necroză parcelară progresivă (*„piecemeal necrosis“*), predominant periportal și adeseori este găsit în zona necrozei hialine centrolobulare. Aceste date pledează în favoarea unei agresiuni imunologice în progresiunea hepatopatiei etanolice.

Corpusculii Mallory (descriși în 1911) sînt incluziuni intracitoplasmatice, intens eozinofilice, constituite din filamente cu structură polipeptidică, asemănătoare cu cea a citokeratinei. De obicei, în citosol ocupă un loc în

Scanned with OKEN Scanner

vecinătatea nucleului și au proprietăți antigenice. În general, corpusculii Mallory sînt considerați a fi o manifestare a lezării hepatice etanolice. Localizarea lor de predilecție este în regiunea centrolobulară (zona 3 Rappaport). În hepatita acută etanolică se găsesc într-o proporție mare de hepatocite, numărul de corpusculi Mallory fiind un indiciu al severității bolii hepatice alcoolice. Pe măsură ce hepatita etanolică se remite, numărul lor diminuă și pot chiar să dispară în săptămîni sau luni după remisiunea bolii. Deoarece corpii Mallory au fost găsiți în malnutriție, este posibil ca deficitul vitaminic, mai ales de vitamina A, să fie implicat în producerea lor. Corpusculii Mallory sînt caracteristici pentru boala hepatică alcoolică, mai ales dacă sînt localizați în zona centrolobulară, dar ei nu sînt patognomonici, pentru că pot fi întîlniți în multe boli, fără legătură cu alcoolul, cum sînt colestaza cronică, ciroza biliară primitivă, boala Wilson, hepatita cu maleat de perhexilină sau cu amiodaronă, hepatopatia secundară șuntului intestinal și steatoza hepatică la obezi și diabetici.

În hepatita alcoolică găsim grade variabile de *fibroză* perivenulară, ce poate oblitera venele centrolobulare, cu instalarea hipertensiunii portale, în absența cirozei, precum și fibroză pericelulară, localizată în spațiile Disse. Ulterior, se adaugă fibroză progresivă periportală și intralobulară, cu punți necrotice sau fibroase și deformare a arhitecturii lobulare.

Colestaza intrahepatică are evoluție moderată în hepatita alcoolică, dar în caz de proliferare a canaliculelor biliare se instalează colangita acută, ce poate fi confundată cu obstrucția biliară extrahepatică. De asemenea, pot fi întîlnite, cu frecvență variabilă, alte modificări histologice, cum sînt creșterea de volum a mitocondriilor, proliferarea celulelor Kupffer și a reticulului endoplasmic, reducerea numărului de microtubuli hepatici, dar acestea sînt găsite în multe alte boli hepatice, iar prezența lor nu este necesară pentru diagnosticul de hepatită etanolică.

Spectrul histologic al hepatitei alcoolice include variații considerabile în gradul interesării hepatice. După importanța leziunilor, pot fi individualizate două forme: hepatita alcoolică moderată și severă.

Hepatita alcoolică moderată se caracterizează prin balonizare și necroză a unui număr mic de hepatocite. Infiltratul inflamator este moderat și conține mai ales polimorfonucleare. Steatoza este variabilă și putem găsi cîțiva corpusculi Mallory. Leziunile au distribuție focală și sînt mai evidente în zonele centrolobulare. Fibroza perivenulară și pericelulară este minoră.

Hepatita alcoolică severă cuprinde arii întinse și confluente de balonizare și necroză hepatocelulară. Reacția inflamatorie este intensă, cu predominanța leucocitelor polimorfonucleare, la care se adaugă limfocite și plasmocite, macrofage și hiperplazia celulelor Kupffer. Steatoza hepatică o găsim tot în cantități variabile, dar corpusculii Mallory sînt prezenți în majoritatea cazurilor și în număr mare. Leziunile hepatice se extind și cuprind majoritatea zonelor centrolobulare. De asemenea, tracturile porte pot conține infiltrate inflamatorii cronice, ce invadează lobulul hepatic. În final, pe lîngă fibroza perivenulară și pericelulară, apar necrozele în punte și septuri fibroase, cu dezorganizarea arhitecturii lobulare hepatice.

Riscul principal al hepatitei alcoolice este *evoluția spre ciroză*. Evident, acest risc este mai mare atunci cînd leziunile sînt mai severe. Criteriile histologice, cu risc mare de progresiune spre ciroză, includ gradul de extindere

Scanned with OKEN Scanner

intralobulară a inflamației și necrozei hepatocitare, prezența necrozelor în punte și a septurilor active, obliterarea extensivă centrolobulară prin fibroză perivenulară, gradul de remaniere al arhitecturii lobulare, corpusculi Mallory în număr foarte mare și prezența leziunilor canaliculelor biliare (32, 34) (tabelul II).

TABELUL II

CRITERIILE HISTOLOGICE ALE HEPATITEI ETANOLICE CU RISC DE PROGRESIUNE SPRE CIROZĂ

1. Gradul de extindere intralobulară a inflamației și necrozei hepatocitare.
2. Prezența necrozelor în punte și a septurilor active.
3. Obliterarea extensivă centrolobulară prin fibroză perivenulară.
4. Gradul de remaniere al arhitecturii lobulare.
5. Corpusculi Mallory în număr foarte mare.
6. Prezența leziunilor canaliculelor biliare.

4. *Ciroza* reprezintă leziunea terminală și ireversibilă a hepatopatiei etanolice cronice. Morfologic, ciroza se caracterizează prin noduli de regenerare și fibroză difuză, cu dezorganizarea arhitecturii lobulare. Inițial, ciroza alcoolică este micronodulară (noduli cu diametrul mai mic de 3 mm). Ulterior ciroza poate deveni macronodulară (nodulii au diametrul de peste 3 mm) și uneori nodulii micro- și macronodulari se asociază în proporții aproximativ egale, dînd aspectul de ciroză mixtă. Fibroza este difuză, cu septuri ce invadează lobulul hepatic și — adeseori — în septurile fibroase găsim polimorfonucleare, limfoplasmocite și macrofage. Mecanismul fibrozei și al cirozei în intoxicația cronică cu etanol, este necunoscut. Hepatita etanolică se poate suprapune pe o ciroză constituită. Pe lîngă consumul prelungit de alcool, etiologia etanolică este sugerată de existența steatozei hepatice, a fibrozei centrolobulare sau pericelulare, de corpusculii hialini Mallory și mai ales de aspectele histopatologice ale hepatitei alcoolice, atunci cînd este prezentă. Altă modificare histologică, frecvent întîlnită în ciroza etanolică, este hemocromatoza secundară, uneori cu depozite mari de fier în celulele Kupffer și în hepatocite.

IV. Tabloul clinic

Aspectele clinice ale bolii hepatice etanolice sînt foarte variate. Cel mai frecvent întîlnim astenie, greață, anorexie, dureri abdominale, diaree și pierdere ponderală, la un bolnav cu hepatomegalie. Adeseori, boala este asimptomatică și poate fi descoperită întîmplător cu ocazia unui examen de rutină.

Clinic, hepatopatiile etanolice includ 3 entități nosologice importante: steatoza hepatică, hepatita etanolică și ciroza hepatică.

1. *Steatoza hepatică* este anomalia morfologică cea mai frecvent întîlnită la bolnavii cu etilism cronic. Clinic, mulți bolnavi sînt asimptomatici, chiar în prezența hepatomegaliei. În cazurile simptomatice, găsim astenie, greață, anorexie, dureri abdominale moderate, dar hepatomegalia este semnul clinic cel mai frecvent întîlnit. Steatoza etanolică izolată și masivă

Scanned with OKEN Scanner

se poate complica cu colestază severă, care, clinic și biologic, poate fi confundată cu icterul obstructiv extrahepatic (27). La un număr redus de bolnavi, se poate instala insuficiența hepatocelulară gravă, cu exitus în comă hepatică. În absența cirozei, hipertensiunea portală survine în steatoza hepatică cu fibroză perivenulară și pericelulară notabilă. Hepatomegalia, semnul cel mai evocator al steatozei hepatice, este datorată acumulării în celule hepatice de lipide (mai ales trigliceride) și proteine, care în mod normal ar trebui să fie secretate în plasmă. Retenția de proteine probabil că rezultă din efectul toxic al etanolului asupra microtubulilor, structuri subcelulare deosebit de importante în activitatea secretorie a celulelor hepatice (5).

2. *Hepatita etanolică* este una din complicațiile grave ale alcoolismului cronic, adeseori greu de diagnosticat din cauza polimorfismului clinic. Manifestările clinice ale hepatitei alcoolice sînt numeroase, dar cele mai frecvente sînt anorexia, greața, vărsăturile, pierderea ponderală, starea subfebrilă, subicterul și hepatomegalia. În cazurile cu anorexie prelungită adeseori se asociază tulburări nutriționale, mai ales din cauza deficitului proteic și vitaminic. În cadrul formelor clinice, distingem hepatita etanolică acută, hepatita subacută, forma asimptomatică și hepatita cronică.

Hepatita etanolică acută apare, de obicei, după ingestia unei cantități mari de băuturi alcoolice, la bolnavi în jur de 40 ani, pe fondul unei intoxicații etanolice cunoscute de multă vreme (10—15 ani). Tabloul clinic este zgomotos și include alterarea stării generale, anorexie, greață, vărsături și dureri în hipocondrul drept, permanente sau paroxistice ce iradiază frecvent spre umărul drept. Icterul (sau subicterul) este prezent în 60—70% din cazuri și poate fi însoțit de urini închise la culoare și scaune parțial decolorate. Febra (sau starea subfebrilă), întîlnită la 40—50% din bolnavi, este atribuită necrozei celulare hepatice, în condițiile în care infecția este absentă, iar prelevările bacteriene sînt negative. Hepatomegalia adeseori voluminoasă, este semnul obiectiv cel mai frecvent, ce se întîlnește în 80% din cazuri. Ficatul are consistență fermă, este dureros spontan sau la palpare, are suprafață netedă, iar marginea inferioară este rotunjită. În unele cazuri, diagnosticul este greu de stabilit și anamneza bine condusă este de mare utilitate. Dacă etilismul este negat de bolnav și anturaj, asocierea durerilor abdominale cu febră, leucocitoză și icter poate fi interpretată ca urgență chirurgicală abdominală, mai ales obstrucție biliară extrahepatică sau colecistită acută. La astfel de bolnavi, intervenția chirurgicală are consecințe neplăcute și agravează considerabil prognosticul (tabelul III).

TABELUL III

TABLOUL CLINIC AL HEPATITEI ETANOLICE ACUTE

Tulburările clinice	Frecvența
1. Astenie, anorexie	80%
2. Greață, vărsături	75%
3. Dureri abdominale	70—80%
4. Febră	40—50%
5. Icter	60—70%
6. Hepatomegalie	80%

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita etanolică subacută este mult mai frecventă decît forma precedentă. Clinic, găsim alterarea stării generale, anorexie, greaţă, vărsături, febră, icter, dureri abdominale şi hepatomegalie, sau numai o parte din aceste manifestări. De obicei, boala are simptomatologie mai atenuată şi prognostic mai bun.

Hepatita etanolică asimptomatică este întîlnită într-un număr apreciabil de cazuri. Diagnosticul clinic se bazează pe existenţa hepatomegaliei la un etilic cunoscut şi este confirmat de examenul histologic.

Hepatita etanolică cronică îmbracă simptomatologia clinică obişnuită a hepatitei cronice persistente sau active (29). Fibroza perivenulară şi pericelulară, atunci cînd sînt prezente, pot produce hipertensiune portală şi splenomegalie, în absenţa cirozei.

Diagnosticul clinic al hepatitei etanolice se bazează pe existenţa durerilor abdominale, a febrei, leucocitozei, icterului şi hepatomegaliei. Adeseori, boala este mai puţin evidentă clinic şi poate fi confundată cu alte afecţiuni. Confirmarea histologică a diagnosticului este necesară în cele mai multe cazuri.

3. *Ciroza etanolică* apare la 10—20% din bolnavii mari consumatori de băuturi alcoolice. În 60% din cazuri, ingestia zilnică este de cel puţin 160 g de alcool, pentru perioade lungi de timp, de 15—20 ani au mai mult. La aproximativ 40% din bolnavi, ciroza etanolică este asimptomatică. Ciroza hepatică poate fi stadiul final şi ireversibil al hepatitei etanolice manifeste, dar adeseori are evoluţie latentă şi este descoperită întîmplător sau atunci cînd survin complicaţii majore (ascită, hemoragie digestivă etc.). Diagnosticul se bazează pe un examen clinic complet, iar interogatoriul şi datele culese de la anturaj, pe lîngă alte manifestări ale alcoolismului cronic (pancreatita, polinevrita etc.) sînt deosebit de utile (tabelul IV).

TABELUL IV

TABLOUL CLINIC AL CIROZEI ETANOLICE

Tulburările clinice principale	Frecvenţa
1. Hepatomegalia	85%
2. Splenomegalia	40%
3. Icterul	60%
4. Steluţele vasculare	35%
5. Circulaţia colaterală abdominală	40%
6. Eritroza palmară	25%
7. Febră	20%
8. Retracţia Dupuytren	9%
9. Hipertrofia glandei parotide	10%
10. Ginecomastia	25%
11. Atrofia testiculară	20%
12. Ascita	70%
13. Hemoragia digestivă	40%
14. Encefalopatia hepatică	30%
15. Sindromul hepato-renal	25%

Scanned with OKEN Scanner

Aspectele clinice includ unele particularităţi pentru ciroza etanolică. În primul rînd, hepatomegalia este aproape constantă (90% din cazuri), iar splenomegalia este mai rar întîlnită (40%) şi moderată ca dimensiuni, faţă de volumul mare al ficatului şi gradul de hipertensiune portală. Totuşi, în stadiile avansate de boală, ficatul este redus ca volum. În general, ficatul are suprafaţă netedă, este de consistenţă crescută, indolor şi devine dureros, mai ales la palpare, în caz de asociere a hepatitei etanolice sau a transformării maligne. Icterul este frecvent întîlnit (60% din cazuri) şi de obicei survine în caz de asociere a hepatitei etanolice, dar poate fi vorba şi de o hepatită virală intercurentă sau altă complicaţie. Tulburările clinice principale sînt trecute în tabelul IV. Remarcăm frecvenţa mai mare a hipertrofiei glandei parotide (10%), a retracţiei Dupuytren (9%) şi a febrei neinfecţioase (20%) în ciroza etanolică, faţă de cirozele cu altă etiologie.

V. Explorarea paraclinică

Explorarea paraclinică este deosebit de utilă în diagnosticul hepatopatiilor etanolice, întrucît ea ne dă informaţii atît asupra abuzului de alcool, cît şi în ceea ce priveşte suferinţa hepatică. Consumul excesiv de alcool nu totdeauna este mărturisit de bolnav sau anturaj, iar în stadiile precoce ale bolii, datele clinice pot să fie nesemnificative sau înşelătoare. Deşi testele de laborator nu sînt specifice, atunci cînd sînt bine interpretate în contextul clinic, ele contribuie mult la diagnosticul corect de etilism cronic şi boală hepatică etanolică (tabelul V).

TABELUL V

TESTE BIOLOGICE DIN HEPATOPATIILE ETANOLICE

Testele biologice principale	Frecvenţa
1. Gamaglutamiltranspeptidaza (γ-GTP)	80—90%
2. Aspartataminotransferaza (ASAT)	70—80%
3. Raportul ASAT/ALAT	60—70%
4. Fosfataza alcalină serică (FAS)	40%
5. Glutamatdehidrogenaza (GDH)	70%
6. Volumul eritrocitar mediu (VEM)	60%
7. Trigliceridele	20%
8. Leucocitoza	25%
9. Hiperuricemia	20%
10. Hiperbilirubinemia	40%

Testele biologice mai frecvent modificate în hepatopatiile etanolice sînt trecute în tabelul V. Bine utilizate, adeseori aduc gradul cel mai mare de fiabilitate diagnostică.

1. *Gamaglutamiltranspeptidaza* (γ-GTP) este crescută la 80—90% din consumatorii cronici de alcool. Gama-GTP este o enzimă microsomală şi probabil concentraţiile serice mari sînt efectul inducţiei enzimatice a etanolului asupra microsomilor hepatici. Concentraţiile cele mai mari de γ-GTP le găsim la bolnavii ce consumă alcool în cantităţi mari şi în mod continuu şi au suferinţă hepatică severă, dar valori patologice ale γ-GTP se întîlnesc, de asemenea, şi în steatoza hepatică simplă sau la etilicii cronici cu structură

Scanned with OKEN Scanner

și funcție normală a ficatului (10). Deși, γ-GTP este un indicator sensibil al etilismului cronic și hepatopatiei etanolice, concentrații crescute pot fi găsite în diverse condiții patologice, cum sînt alte boli hepatice, obstrucția biliară, neoplasmul hepatic primitiv sau metastatic sau consum de medicamente ce induc producția de enzime hepatice microsomale (de exemplu, barbituricele).

2. *Aspartataminotransferaza (ASAT)* este o enzimă localizată esențial în mitocondrii, care depășește valorile normale la 70—80% din cazurile de hepatopatii etanolice. Concentrațiile serice ASAT sînt ușor pînă la moderat crescute, de obicei de 2—6 ori peste limita superioară, chiar în caz de lezare hepatică severă și în mod caracteristic, sînt mai mari decît concentrațiile serice ale *alaninaminotransferazei (ALAT)* (31). În etilismul cronic, creșterea concentrației serice de ASAT are semnificația unei suferințe celulare hepatice și nu ține de efectele metabolice ale alcoolului, ca în cazul γ-GTP. Concentrațiile serice ALAT de obicei sînt normale sau ușor ridicate în leziunile hepatice induse de etanol. Mecanismul, prin care activitatea ALAT este preferențial deprimată în raport cu cea a ASAT, rămîne neprecizat și probabil este legat de un deficit în piridoxină.

3. *Raportul ASAT/ALAT* mai mare decît doi este considerat a fi deosebit de sugestiv pentru diagnosticul de hepatopatie etanolică (6). Într-adevăr, în etilismul cronic cu suferință hepatică raportul ASAT/ALAT este aproape totdeauna mai mare decît 1, 2, limita superioară a normalului și în mod frecvent depășește cifra de 2. Totuși, acest raport enzimatic nu este specific pentru hepatopatia etanolică și poate fi prezent în alte forme de boală cronică a ficatului (31).

4. *Fosfataza alcalină serică (FAS)* este moderat crescută, de obicei de 2—5 ori peste limita superioară, cu valori patologice semnificative la aproximativ 40% din bolnavii cu hepatopatii etanolice. De notat, că uneori concentrațiile serice FAS pot fi mari, fără creșterea concomitentă a aminotransferazelor.

5. *Glutamatdehidrogenaza (GDH)* este o enzimă exclusiv mitocondrială, a cărei activitate maximă este situată centrolobular (în zona 3 Rappaport), care este aria lobulară hepatică cea mai afectată în hepatopatia etanolică. Dozarea acestei enzime a fost propusă ca un test mai bun pentru suferința hepatică etanolică, întrucît activitatea sa serică pare să se coreleze cu gradul necrozei hepatice. Ulterior, s-a arătat că GDH nu este un marker biologic al bolii hepatice alcoolice și nu depășește valoarea diagnostică a γ-GTP sau ASAT (8).

6. *Volumul eritrocitar mediu (VEM)* este crescut la aproximativ 60% din bolnavii cu etilism cronic, cu sau fără boală hepatică etanolică. Mecanismul macrocitozei din etilismul cronic este puțin cunoscut și ar putea include deficitul de folați, tulburări nutriționale și de absorbție intestinală sau afectarea utilizării acidului folic de către măduva sternală, prin efectul direct al etanolului. În macrocitoza etanolică, măduva osoasă nu este megaloblastică.

7. *Triglceridele* sînt găsite în concentrații crescute în plasmă la 20% din bolnavii cu etilism cronic și hepatopatii etanolice. În cele mai multe cazuri, creșterile sînt moderate, de două ori peste valorile normale. În caz de coexistență a dislipidemiei endogene, concentrațiile serice ale trigliceridelor sînt mult mai mari. De obicei, colesterolul este în limite normale. Hipertrigliceridemia se întîlnește mai frecvent în steatoza hepatică decît în hepatita sau ciroza etanolică. Creșterile concentrațiilor de trigliceride în etilismul cronic

Scanned with OKEN Scanner

par să țină de sinteza excesivă hepatică a trigliceridelor, cu eliberarea lor în circulația sanguină.

8. *Leucocitoza* cu polinucleare se întîlnește la 25% din bolnavii alcoolici cu hepatopatie. Numărul de leucocite poate depăși 30 000 pe mm³, îmbrăcînd uneori aspecte leucemoide, iar polinuclearele neutrofile pot fi peste 90%. Mecanismul nu este cunoscut, dar se pare că există o legătură directă între gradul necrozei hepatocitare și leucocitoză, formele severe de boală fiind însoțite de leucocitoză marcată.

9. *Hiperuricemia*, întîlnită la aproximativ 20% din bolnavi, apare ca rezultat al unei tulburări metabolice. În urma oxidării alcoolului, are loc creșterea lactatului plasmatic. Concentrațiile mari de acid lactic în plasmă duc la scăderea excreției renale de acid uric, prin competiție la nivelul tubului distal și în consecință, la hiperuricemie.

10. *Hiperbilirubinemia*, mai ales conjugată, se întîlnește la 40% din bolnavi. Concentrațiile mari și persistente ale bilirubinei totale se găsesc, de obicei, la bolnavii gravi și au prognostic rezervat. Hiperbilirubinemia la etanolici poate fi produsă de colesteza intrahepatică, cu afectarea canaliculelor biliare. Acest diagnostic se va stabili numai după excluderea obstrucției biliare extrahepatice.

Alte teste biochimice modificate în etilismul cronic și hepatopatiile etanolice includ creșterea *fibrinemiei și VSH-ului*, cu frecvență notabilă. *Hipoglicemia* poate fi întîlnită destul de des la bolnavii alcoolici. Mecanismul nu este cunoscut, dar se pare că ține de reducerea depozitelor de glicogen hepatic prin afectarea gluconeogenezei. Creșterea concentrației serice a *imunoglobulinei A* (Ig A), dozarea *transferinei serice* și *creșterea raportului IgA/transferină* au fost propuse ca teste biologice utile pentru diagnostic. *Trombocitopenia* este altă tulburare întîlnită în intoxicația cronică cu alcool. Se pare că trombocitopenia survine ca rezultat al efectului supresor direct al etanolului asupra megacariocitopoiezei sau este consecința hipersplenismului. *Hipoalbuminemia* se întîlnește relativ frecvent în hepatopatiile etanolice și poate fi datorată malnutriției proteice, deficitului de aminoacizi, efectului toxic direct al alcoolului sau ține de pierderea enterală. Hipoalbuminemia, produsă de efectul metabolic al etanolului, este reversibilă după întreruperea consumului de alcool. Hipoalbuminemia persistentă are prognostic rezervat, fiind semnificativă pentru ciroza hepatică. Creșterea concentrației serice a *acidului alfa-aminobutiric* și a raportului *acid alfa-aminobutiric/leucină* au fost propuse, de asemenea, ca teste semnificative pentru etilismul cronic și hepatopatiile etanolice.

Testele biochimice mai semnificative pentru etilismul cronic și hepatopatiile etanolice sînt γ-GTP, ASAT, raportul ASAT/ALAT, FAS, VEM, trigliceridele și acidul uric. Ca indicatori ai continuării consumului de alcool, de obicei, se folosesc γ-GTP, ASAT și VEM (10). Deși pînă în prezent nu există un marker biochimic specific pentru hepatopatia etanolică, utilizarea acestor teste în combinație și în contextul clinic, adeseori aduc gradul cel mai mare de diagnostic.

Biopsia hepatică o facem pentru confirmarea diagnosticului clinic și biologic și credem că trebuie practicată ori de cîte ori există suspiciunea de suferință hepatică la un etanolic cronic. Examenul histologic stabilește forma morfologică a bolii și prin prezența corpusculilor Mallory, a steatozei, a localizării centrolobulare a necrozei și fibrozei, ne sugerează etiologia etanolică.

Pe de altă parte, adeseori datele clinice și biologice sînt în discordanță cu severitatea leziunilor hepatice. La unii bolnavi, diagnosticați clinic și biologic cu forme ușoare de hepatită sau steatofibroză, examenul histologic poate arăta grade avansate de ciroză, chiar în caz de teste funcționale hepatice normale. Oricum, toți bolnavii cu hepatomegalie și teste biologice, ce se mențin pozitive peste 3 luni, trebuie supuși biopsiei hepatice. Biopsia hepatică este deosebit de importantă pentru diagnosticul bolii hepatice etanolice. Recunoașterea leziunilor hepatice în stadiile precoce și potențial reversibile este esențială pentru reducerea incidenței cirozei.

Scintigrama hepatică cu tecnețiu ne dă informații asupra hepatomegaliei, iar captarea neomogenă poate fi întîlnită și în cazurile de steatoză hepatică simplă, necomplicată. Scintigrama cu xenon pare să fie metoda cea mai utilă pentru punerea în evidență a depozitelor de grăsimi, întrucît captarea xenonului de către ficatul steatozic este mult crescută (1).

Ecografia și tomodensimetria computerizată sînt de mare utilitate în ficatul etanolic cu colestază și icter, nu atît pentru afirmarea diagnosticului, cît pentru eliminarea altor etiologii posibile. La explorarea imagistică din icterul hepatopatiei etanolice, căile biliare intra- și extrahepatice sînt de calibru normal, ceea ce exclude cauza chirurgicală.

VI. Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul hepatopatiilor etanolice ce sînt mai bine conturate în prezent. În ultimii 10 ani au fost reevaluate multe din conceptele acceptate ale istoriei naturale a bolii hepatice etanolice. Totuși, există lacune, întrucît incidența adevărată a suferințelor hepatice nu este cunoscută, multe din ele avînd evoluție asimptomatică. Pe de altă parte, s-au efectuat puține studii morfologice secvențiale, care să urmărească evoluția bolii pe o perioadă lungă de timp, ceea ce face ca prognosticul de lungă durată să nu fie bine cunoscut. În general, se admite că bolnavii cu leziuni hepatice ușoare pînă la moderat și simptomatologie clinico-biologică redusă, au evoluție și prognostic benigne. Formele severe de boală necesită perioade lungi de recuperare și ajung mai des în stadiul ireversibil de ciroză.

Steatoza hepatică etanolică este reversibilă histologic, în 4—6 săptămîni după întreruperea alcoolului. Testele biologice revin la normal, iar hepatomegalia diminuă de volum. După suprimarea etanolului, mobilizarea grăsimilor poate fi întîrziată, în steatoza accentuată, severă, cu chisturi grăsoase. Totuși, în ultimii ani s-au strîns multiple dovezi, care arată că steatoza hepatică etanolică nu este o boală tot atît de benignă pe cît s-a crezut inițial. Bolnavii cu steatoză hepatică, care continuă consumul de alcool, fac hepatită etanolică în 92% din cazuri. (23). De asemenea, prezența fibrozei perivenulare și pericelulare, în steatoza hepatică, crește mult riscul de evoluție spre ciroză (52).

Hepatita etanolică are o evoluție variabilă și, în cazul suprimării consumului de alcool, prognosticul este favorabil. Dacă etilismul continuă, hepatita se menține, progresează și evoluția spre ciroză este posibilă. În general, se apreciază că în 25% din cazuri prognosticul este imprevizibil și că la 75% din bolnavi evoluția imediată este favorabilă. În cazul suprimării totale și definitive a intoxicației alcoolice, se poate obține regresiunea leziunilor histo-

Scanned with OKEN Scanner

logice și remiterea totală a semnelor clinice și biologice. Din nefericire, în cele mai multe cazuri, după o perioadă de acalmie, mai mult sau mai puțin lungă, se reia intoxicația etanolică, apar noi pusee de hepatită acută, se dezvoltă fibroză cicatriceală și, în ultima instanță, apar nodulii de regenerare și, deci, ciroza. Dar nu toți bolnavii cu hepatită etanolică fac ciroză. Hepatita, chiar cu fibroză avansată, se poate menține într-o stare subclinică, cu sau fără progresiune spre ciroză. Nu se cunosc cauzele pentru care ciroza apare numai la o parte din bolnavii cu aceleași leziuni histologice. În ceea ce privește hepatita cronică indusă de alcool, ca este acceptată astăzi ca o entitate nosologică bine definită, cu patogeneză imunologică și potențial cirogen important (29). Pînă recent, hepatita etanolică a fost considerată a fi un precursor esențial al cirozei. Evident că hepatitele repetate duc la necroză și fibroză, dar în prezent se știe că ciroza are loc frecvent în absența hepatitei etanolice și se pare că un proces fibrotic insidios este calea cea mai obișnuită spre ciroză (26, 28).

Ciroza etanolică are o evoluție bună, cu posibilitate de compensare și supraviețuire semnificativ prelungită, dacă se întrerupe total și definitiv consumul de băuturi alcoolice. Prognosticul bolnavilor cu ciroză etanolică este determinat de apariția complicațiilor. Indicații de prognostic grav sînt icterul accentuat, ascita refractară la tratament, hemoragia digestivă prin ruptură a varicelor esofagiene, encefalopatia hepatică și sindromul hepatorenal.

VII. Tratament

Tratamentul hepatopatiilor etanolice continuă să prezinte dificultăți, în pofida multor achiziții recente privind patogeneza leziunilor hepatice. Totuși, în ultimii 5 ani au fost conturate unele aspecte noi ale terapiei, care merită să fie analizate, întrucît sînt de valoare practică. Este bine cunoscut că etilismul cronic și complicațiile sale pun multe probleme de tratament în medicina clinică, adeseori greu de rezolvat. Există tendința unui tratament incomplet al bolnavului etilic, în raport de medicul curant. Astfel, internistul abordează numai complicațiile fizice, ignorînd probleme psihologice și sociale ale bolnavului. Tratamentul etilismului cronic trebuie să fie integrat și cuprinde atît complicațiile fizice, cît și aspectele psihiatrice și sociale, care sînt consecința consumului prelungit de alcool și care sînt importante pentru refacerea bolnavului.

Întreruperea totală și definitivă a consumului de băuturi alcoolice este cea mai eficace măsură în tratamentul bolii. În cele mai multe cazuri, steatoza hepatică este complet reversibilă în 4—6 săptămîni după suprimarea etanolului. De asemenea, în hepatita etanolică adeseori ameliorarea histologică este impresionantă, cu dispariția semnelor clinice și restabilirea funcției renale hepatice. Rezultate bune și evoluție favorabilă, cu creșterea importantă a supraviețuirii, pot fi obținute chiar în ciroza compensată, fără complicații majore. Suprimarea intoxicației etanolice este ușor de obținut în timpul spitalizării. În acest sens, indicatorii cei mai sensibili sînt γ-GTP, VEM și ASAT. Toate programele terapeutice includ ca obligatorie abstinența de la alcool, dar numai o parte din bolnavi o mențin după ieșirea din spital. Bolnavii, care nu pot adera la acest program, trebuie îndrumați către centrele speciale de îngrijire a etilicilor cronici. În ceea ce privește dezalcoolizarea,

Scanned with OKEN Scanner

ea se face, de obicei, cu *disulfiram* (Antalcol, Antabuse), care are dezavantajul posibilității de agravare a funcției hepatice. Recent, a fost propus un medicament nou, *nitrefazolul* (derivat al disulfiramului), ce are o acțiune de lungă durată și se pare că nu exercită efecte nocive asupra metabolismului hepatic. Nitrefazolul se administrează în doză unică de 800 mg pe săptămînă.

Aportul caloric și protidic trebuie să fie corespunzător. Dacă bolnavul se alimentează, administrăm 2000—3000 calorii pe zi. În special proteinele sînt importante și ingestia lor nu trebuie restrînsă decît în caz de encefalopatie hepatică. De asemenea, corectăm deficitul de vitamine.

Terapia actuală a hepatopatiilor etanolice, cel puțin în parte, ne oferă posibilitatea unei abordări mai complexe a bolii, fără a putea vorbi astăzi de un tratament specific. Ameliorarea tratamentului depinde de elucidarea totală a patogenezei bolii. Deocamdată, pentru obținerea unui răspuns pozitiv, în cele mai multe cazuri sîntem nevoiți să apelăm la un număr mare de agenți terapeutici (tabelul VI).

TABELUL VI

MEDICAMENTELE PRINCIPALE RECOMANDATE ÎN TRATAMENTUL HEPATOPATIILOR ETANOLICE

1. Corticosteroizii de sinteză	*4.* Insulină și glucagonul
2. Agenții anticolagen	*5.* Medicamentele hepatoprotectoare
— Colchicina	*6.* Agenții lipotropi
— D-penicillamina	*7.* Steroizii anabolizanți
3. Propiltiouracilul	*8.* Acidul folic

1. *Corticosteroizii de sinteză* sînt utilizați în tratamentul hepatitei și cirozei etanolice de 15 ani, avînd drept scop combaterea fenomenelor inflamatorii și suprimarea autoîntreținerii bolii. Rolul corticosteroizilor în tratamentul acestor boli este încă controversat, întrucît după unii autori efectele sînt favorabile, în vreme ce alții nu găsesc nici un efect notabil. Totuși, în forma severă a hepatitei etanolice, corticosteroizii au indicație majoră, deoarece în cele mai multe cazuri se obțin rezultate remarcabile, cu prelungirea evidentă a supraviețuirii și posibilitatea de oprire a evoluției bolii. În plus, utilitatea corticoterapiei este sprijinită de către intervenția posibilă a mecanismului imunologic în producerea hepatitei cronice etanolice (29). În hepatita alcoolică severă, prednisonul se administrează în doză de 40 mg pe zi, timp de 4 săptămîni.

2. *Agenții anticolagen* sînt încercați în speranța de a reduce sau preveni fibroza hepatică, care se dezvoltă în hepatopatiile etanolice. Dintre aceste medicamente, despre care se crede că inhibă formarea colagenului, cel mai des folosite au fost colchicina și d-penicillamina.

Colchicina, în condiții experimentale, reduce formarea colagenului prin inhibarea asamblării fibrilelor de colagen în microtubulii celulari hepatici (42). De asemenea, s-a arătat că, *in vitro*, colchicina stimulează degradarea colagenului prin creșterea producției de colagenază (40). Colchicina a fost încercată în multe studii clinice, cu rezultate puțin convingătoare pînă în prezent. Este posibil ca efectele colchicinei să fie mai bune în stadiile inițiale ale bolii, înainte de constituirea cirozei. Colchicina se pare că poate fi luată în considerare mai ales în episoadele acute ale hepatitei etanolice, cînd metabo-

Scanned with OKEN Scanner

lismul colagenului este în plină activitate. Totuși, colchicina a fost utilizată și în ciroza etanolică, cu oarecare ameliorare clinico-biologică și chiar histologică (16). Dozele de colchicină recomandate sînt de 1 mg pe zi, 5 zile pe săptămînă, în cure prelungite (2—4 ani). Deși cercetările experimentale pe animale sînt favorabile, cele mai multe studii clinice, controlate, nu au confirmat eficacitatea colchicinei ca inhibitor al metabolismului colagenului în hepatopatiile etanolice. Credem că sînt necesare studii suplimentare, înainte ca acest medicament să poată fi recomandat, pentru perioade de lungă durată, întrucît nu este fără pericol.

D-penicillamina inhibă sinteza colagenului *in vitro* și reduce fibroza hepatică, indusă experimental la șobolan de către deficitul de colină. Medicamentul a fost administrat în hepatita etanolică acută, în doză de 1 g pe zi, timp de 8 săptămîni (41). Tratamentul cu d-penicillamină nu a influențat supraviețuirea sau gradul de ameliorare clinico-biologică, deși la examenul histologic cantitatea de fibroză era mai redusă la cei tratați, în comparație cu bolnavii de control, dar diferențele au fost nesemnificative. D-penicillamina are efecte adverse grave și nu trebuie administrată pînă cînd alte studii nu vor demonstra eficacitatea ei.

3. *Propiltiouracilul* (PTU) a fost propus în tratamentul hepatitei etanolice, dar rezultatele obținute pînă acum sînt discordante (15). Perfuzia cu sînge a lobului hepatic se face de la periferie spre centru, motiv pentru care celulele centrolobulare se găsesc într-o stare de hipoxie relativă. În aceste condiții, ele sînt mai susceptibile la necroză și la efectul toxic direct al alcoolului. În hepatita etanolică există o stare hipermetabolică cu creșterea consumului de O_2. Prin reducerea stării hipermetabolice, PTU scade necesarul hepatic pentru O_2. În acest fel, PTU are acțiune citroprotectivă și limitează gradul necrozei centrolobulare, indusă de etanol. PTU se administrează în doză de 300 mg pe zi, timp de 6 pînă la 8 săptămîni. Deși s-a arătat că se poate obține o ameliorare clinico-biologică (35), sînt necesare studii în plus de confirmare, înainte ca acest medicament să poată fi utilizat în tratamentul hepatitei etanolice.

4. *Insulina și glucagonul*, în condiții experimentale, la animale, stimulează regenerarea hepatică, motiv pentru care au fost încercate în tratamentul hepatitei etanolice severe (2). Se administrează perfuzie continuă de insulină (1,4-2 u pe oră) și glucagon (0,2 u pe oră), timp de 12 ore, în fiecare zi. Hipoglicemia indusă de insulină este posibilă. Deși unele studii preliminarii au obținut rezultate favorabile, cu ameliorare clinico-biologică, pînă în prezent valoarea acestui tratament mixt rămîne incertă.

5. *Medicamentele hepatoprotectoare* propuse, în hepatopatiile etanolice sînt numeroase, dar eficacitatea lor este pusă la îndoială. Experimental, acestor medicamente li se atribuie protejarea ficatului împotriva agresiunilor toxice și carențiale, activarea regenerării hepatice și stimularea activității enzimatice celulare hepatice. Dintre medicamentele recomandate în ultimii ani, cele mai cunoscute și des folosite sînt *cianidanolul* Catergen), *silimarina* (Legalonul) și *acidul tioctic*. În general, toleranța lor este bună, dar cele mai multe studii de control le atribuie o eficacitate redusă (7,24).

6. *Agenții lipotropi*, cum sînt colina și metionina (Mecopar forte) sau fosfolipidele esențiale (Esfogran Essentiale) se folosesc în terapia

Scanned with OKEN Scanner

obișnuită a bolii, datorită rezultatelor bune la animalele de experiență, dar cu eficacitate îndoielnică în studiile de control la oameni.

7. *Steroizii anabolizanți* au fost recomandați în urma cercetărilor experimentale, care au arătat că anabolizantele accelerează mobilizarea hepatică a trigliceridelor, probabil secundar producției crescute de lipoproteine. Cele mai multe studii de control nu au confirmat eficacitatea acestor medicamente în hepatopatiile etanolice.

8. *Acidul folic* a fost recomandat în hepatopatiile etanolice pentru favorizarea regenerării celulare hepatice și pentru corectarea macrocitozei. În hepatita acută alcoolică, concentrația hepatică de folați este scăzută și ficatul este într-o stare aregenerativă, din cauza lezării sintezei ADN. Administrarea de acid folic pare să fie rațională, întrucît s-a arătat că acidul folic stimulează regenerarea celulară hepatică (17).

Concluzii

1. Etilismul cronic poate fi cauza multor boli grave, dar dintre toate, afectarea ficatului se situează pe primul plan. Frecvența hepatopatiilor etanolice este în creștere continuă și ridică multiple probleme în practica zilnică a medicinii interne.

2. Patogeneza hepatopatiilor etanolice, complexă și insuficient cunoscută, este foarte probabil condiționată de factori multipli. În afară de acțiunea toxică a etanolului și malnutriție, factori incriminați în mod obișnuit, este posibilă intervenția și altor factori, cum sînt predispoziția genetică, tulburările imunologice, hipermetabolismul celular și tulburările metabolismului acetaldehidei.

3. Histopatologia bolii hepatice etanolice include, în principal, steatoza, fibroza hepatică, hepatita etanolică și ciroza, leziuni care pot fi găsite singure sau, mai frecvent, asociate. Examenul histologic stabilește forma morfologică a bolii și prezența corpusculilor Mallory, a steatozei, a localizării centrolobulare a necrozei, sugerează etiologia etanolică.

4. Clinic, hepatopatiile etanolice includ 3 entități nosologice importante: steatoza hepatică, hepatita etanolică și ciroza hepatică. Nici unul din caracterele clinice nu pare suficient pentru a conferi fiecărei forme individualitatea sa. Steatoza hepatică este afecțiunea cea mai frecvent întîlnită în etilismul cronic. Hepatita etanolică acută este boala cea mai sugestivă pentru intoxicația alcoolică. Ciroza hepatică apare la 10—20% din marii consumatori de băuturi alcoolice.

5. Explorarea paraclinică este deosebit de utilă, întrucît ea ne dă informații atît asupra abuzului de alcool, cît și în ceea ce privește suferința hepatică. Testele biochimice mai semnificative pentru etilismul cronic și hepatopatiile etanolice sînt γ -GTP, ASAT, raportul ASAT/ALAT, FAS, VEM, trigliceridele și acidul uric. Ca indicatori ai continuării consumului de alcool, de obicei, se folosesc γ-GTP, ASAT și VEM.

6. Steatoza hepatică este o leziune benignă și reversibilă după oprirea consumului de alcool. Prognosticul hepatitei și cirozei etanolice este rezervat și dependent în timp de întreruperea intoxicației etanolice.

Scanned with OKEN Scanner

7. Tratamentul hepatopatiilor etanolice se bazează în continuare pe întreruperea totală și definitivă a consumului de băuturi alcoolice. Terapia actuală oferă posibilitatea unei abordări mai complexe a bolii, fără a putea vorbi de un tratament specific. Pentru obținerea unui rezultat favorabil, în cele mai multe cazuri apelăm la un număr mare de agenți terapeutici.

Bibliografie

1. AHMAD M. și colab. — Xenon-133 accumulation in hepatic steatosis, J. Nucl. Med., 1977, 18, 881—884.
2. BAKER A.L., JASPAN J.B. și colab. — A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis, Progress raport in 50 patients, Gastroenterology, 1981, 80,1 410—1 414.
3. BANCIU TR., BERINDE L. și colab. — Studiu clinicoepidemiologic privind prevalența și formele anatomoclinice ale hepatopatiei etanolice, Med. internă, (Buc.), 1981, 33, 363—370.
4. BAPTISTA A., BIANCHI I., DE GROOTE J. și colab. — Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group, Lancet, 1981, I, 707—711.
5. BARAONA E., LEO M.A. și colab. — Pathogenesis of alcohol induced accumulation of proteine in the liver, J. Clin. Investig., 1977, 60, 546—554.
6. COHEN J., KAPLAN M. — The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver-injury, Dig. Dis. Sci., 1979, 24, 835—839.
7. COLMAN J.C. și colab. — Treatment of alcohol-related liver disease with cyanidanol: a randomised doubleblind trial, Gut, 1980, 21, 965—969.
8. COMPEAN D.G., LE PRINCE A.M. — Glutamate deshydrogenase and acute alcoholic hepatitis, Acta Gastro-Ent. Belg., 1983, 46, 245—252.
9. ECHEVARRIA VIERNA S. și colab. — Suppressor T-cell activity and antibodies to-alcohol-altered hepatocytes in patients with alcoholic cirrhosis, Acta Gastro-Ent. Belg., 1985, 48, 487—492.
10. ERIKSEN J., OLSEN P.S. și colab. — Gamma-glutamyltranspeptidase, aspartate aminotransferase and erythocyte mean corpuscular volume as indicators of alcohol consumption in liver disease, Scand. J. Gastroent., 1984, 19, 813—819.
11. GEOKAS M.C., LIEBER C.S. și colab. — Ethanol, the liver and the gastrointestinal tract, Ann. Intern. Med., 1981, 95, 198—211.
12. HALL P. — The pathological spectrum of alcoholic liver disease, Pathology, 1985, 17, 209—218.
13. IZUMI N. și colab. — Lymphocyte cytotoxicity for autologus human hepatocytes in alcoholic liver diseases, Clin. Exp. Immunol., 1983, 53, 219—224.
14. KAKUMU S., LEEVY C.M. — Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis Gastroenterology, 1977, 72, 594—597.
15. KAPLOWITZ N. — Propylthiouracil treatment for alcoholic hepatitis. Should it and does it work?, Gastroenterology, 1982, 82, 1 468—1 470.
16. KERSHENOBICK D., URIBE M. și colab. — Treatment of cirrhosis with colchicine. A double-blind randomized trial, Gastroenterology, 1979, 77, 532—536.
17. LEEVY C.M., CHEN T. — Ethanol inhibitions of liver regeneration, Gastroenterology, 1979, 77, 151—154.
18. LEFKOWITCH J.H. și colab. — Hepatic fibrosis in fetal alcohol syndrome, Gastroenterology, 1983, 85, 951—957.
19. LELBACH W.K. — The epidemiology of alcoholic liver disease in Continental Europe, în: Alcoholic liver disease (Hall Pauline red.), Edward Arnold, London, 1985, 130—166.
20. LIEBER C.S., CARLI L.M., RUBIN E. — Sequential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diets, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1975, 72, 437—441.
21. LIEBER C.S. — Alcoholic liver disease, în: Curent therapy in Gastroenterology and Liver disease, (Bayless T.M. red.), B.C. Decker Inc., Philadelphia, 1984, 407—413.
22. MACSWEEN R.N. și colab. — Antibodies in alcohol-altered hepatocytes in patients with alcoholic liver disease, Lancet, 1982, II, 802—804.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte de imunopatologie a tubului digestiv

V STOICA • ȘT. ȘUȚEANU

Odată cu progresele realizate în definirea și stabilirea aspectelor morfofuncționale ale sistemului imun al organismului, în mod inerent s-a reușit acumularea unor date complexe, privind participarea și gradul implicării tubului digestiv, în particular a structurilor specifice, la apărarea imună generală și implicit în explicarea, cel puțin parțială, a unor manifestări morbide cu tropism digestiv.

În condițiile în care mucoasa tractului gastrointestinal este expusă în mod constant și natural contactului cu diferite substanțe chimice sau agenți patogeni (microbieni, virali, parazitari, fungici), majoritatea cu potențial antigenic și de proveniență exogenă sau endogenă, dispunerea și dezvoltarea componentelor celulare și umorale ale aparatului imun la acest nivel apare ca o necesitate, cu rol important în păstrarea integrității biologice a organismului. Suprafața mare expusă contactului cu determinanții antigenici endoluminali, care numai la nivelul intestinului subțire poate ajunge la aproximativ 500 m^2, precum și oportunitatea păstrării unui echilibru între acești determinanți potențial patogeni, mediul intraluminal și mucoasa tubului digestiv, conferă acesteia din urmă o dublă capacitate: 1) de protecție față de injuriile antigenice și 2) de filtru — respectiv — receptor al acestora.

Deși substraturile anatomice ale imunității la nivelul tubului digestiv sînt concentrate mai ales în unele segmente ale acestuia — inelul limfatic al lui Waldeyer, componentele limforeticulare ale intestinului, apendicele cecal — sau se dispun difuz în corionul mucoasei, nu se cunosc în totalitate interferențele imunității generale cu cea digestivă, ca și mecanismele implicate în menținerea homeostaziei tubului digestiv (50).

Rolul major deținut de țesutul limfoid asociat intestinului (TLAI) în structurile și funcționalitatea sistemului imun digestiv a fost întrevăzut odată cu primele experimente de imunizare orală (Besredka, 1919) și pe deplin exprimat de rezultatele cercetărilor desfășurate în ultimele decenii. În structura sa, populația limfocitară, între care predomină limfocitele T, este preponderentă (85—90%), celelalte componente celulare implicate în funcționalitatea sistemului imunologic (plasmocite, macrofage mastocite, eozinofile) fiind reprezentate în proporții mult mai mici, cu unele variații cantitative în funcție de segmentul intestinal sau componenta structurală anatomică imună (tabelul I) (36).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

PRINCIPALELE COMPONENTE CELULARE ȘI SECRETORII ALE ȚESUTULUI LIMFOID ASOCIAT INTESTINULUI (TLAI)*

Țesut/celule	Rol/particularități
A. *Componenta tisulară*	
1. Țesutul limfoid difuz:	
a) Limfocite intraepiteliale: (teliolimfocite)	— LT (mai ales OKT_8+) — supresor al LT și LB (IgA +); — citotoxicitate celulară LT-mediată
b) Lamina propria:	— LT (mai ales OKT_4 +) — transportul mesajului antigenic la organele limfatice periferice;
	— LB (mai ales IgA +)
	— celule nule
	— plasmocite secretante — sinteza imunoglobulinelor
	— macrofage
	— mastocite ale:
	• mucoasei
	• țesutului conjunctiv
	— eozinofile
2. Foliculii limfatici solitari:	— LT (mai ales OKT_4 +) în cortexul profund — dispunere preponderentă în ileon
	— LB (IgA+) în foliculi
3. Plăcile Peyer:	— LT (OKT_4 +) — orientare luminală
	— LB (IgA +) — locul de inițiere a răspunsului imun față de Ag endoluminale;
	— celule M — dispunere unistratificată pe suprafața plăcilor Peyer
	— rol în transportul macromoleculelor, determinanților Ag
B. *Componenta secretorie*	
Plasmocitele secretorii:	— sinteză de IgA (mai ales IgAs)

* — modificat după R.F. Harty and J.R. Leibach, 1985

Țesutul limfoid difuz de la nivelul intestinului subțire și colonului este reprezentat de limfocitele intraepiteliale (teliolimfocite) și limfocitele laminei propria. Teliolimfocitele se află în raport de contiguitate cu celulele epiteliului de suprafață (inter- sau adiacent acestora) și constituie o populație limfatică distinctă. Subpopulația majoritară (70%) o constituie limfocitele T supresor/citotoxice (OKT_8^+), a căror ultrastructură pare a suferi unele modificări sub influența mastocitelor (18, 44). Deși nu s-a reușit elucidarea completă a rolului deținut de aceste teliolimfocite, a căror persistență la nivelul epiteliului nu depășește 3—4 zile, iar identificarea lor în limfa canalului toracic sau sîngele periferic nu a fost semnalată, se pare că intervin și în reglarea refacerii enterocitelor, pe lîngă efectul lor supresor asupra limfocitelor T și B (50). Plasmocitele, conținînd imunoglobuline, formează numai 1% din populația limfocitară intraepitelială.

În *lamina propria* există o preponderență a limfocitelor T helper (OKT_4^+) la care se asociază limfocite B și nule, precum și plasmocite, mono-

cite și macrofage (22,25). Atît plasmocitele, cît și limfocitele B precursoare conțin mai ales IgA (85%) (11). Imunoglobuline din clasele M și G au fost identificate numai în 10% și respectiv 5% din plasmocite, iar IgD și IgE în proporție extrem de mică, deși o densitate crescută a plasmocitelor conținînd IgE este semnalată la nivelul inelului Waldeyer și ganglionilor limfatici mezenterici (51).

Foliculii limfatici solitari, cu o densitate maximă la nivelul ileonului, sînt dispuși în lungul intestinului, iar în cadrul conglomeratelor de limfocite, care intră în structura lor, limfocitele B se găsesc în foliculi, celulele T (preponderent OKT_4^+) fiind situate în cortexul profund.

Plăcile Peyer, formațiuni limfoide întîlnite pe mucoasa intestinală în porțiunea contramezenterică și despărțite de lumen printr-un strat unicelular de acoperire, sînt formate din foliculi de celule B, eventual cu un centru germinativ, înconjurați de o populație de limfocite T. În zona domului, situată subepitelial, apare o dominanță de limfocite B, printre care se intercalează celule T, macrofage, celule reticuloendoteliale și foarte rare plasmocite (4). Epiteliul, care acoperă plăcile Peyer și astfel le desparte de contactul direct cu conținutul lumenului intestinal, este alcătuit dintr-un strat celular limfoepitelial unic sau membranos. Aceste celule, caracterizate prin formarea de către membrana polului apical a unor mici falduri cu pori și prezența în citosol a unui mare conținut de vezicule și vacuole, au fost denumite de către Owen și Jones, celule M (39). Ele sînt direct implicate, atît în transportul macromoleculelor și structurilor antigenice microbiene dinspre lumen către structurile TLAI, cît și în cel al IgA dimer și IgM în sens opus, spre suprafața luminală a epiteliului mucoasei (55).

O particularitate a limfocitelor incluse în conponența aparatului imunitar enteral o reprezintă capacitatea lor de a realiza un adevărat ciclu hemolimfatic. Astfel, limfocitele situate în plăcile Peyer, după stimularea antigenică cu antigene provenite din lumenul enteral, migrează prin intermediul căilor limfatice aferente către canalul toracic, unde ajung după o prealabilă traversare a ganglionilor limfatici mezenterici. Aici, o parte din celulele imunocompetente (celule cu memorie) vor fi reținute, iar restul (cele efectoare) vor fi deversate prin intermediul canalului toracic în curentul circulator sanguin, cu popularea organelor limfatice periferice (splină, ganglioni limfatici) și inclusiv a mucoasei intestinale. În ciuda faptului că mecanismul sau factorii care dirijează întoarcerea limfocitelor în mucoasa intestinală sînt încă o necunoscută, unele cercetări recente au avansat ipoteza intervenției unor receptori de membrană și a anticorpilor monoclonali specifici față de aceste limfocite (7). Prin realizarea acestui periplu de către celulele imune, aferente tubului digestiv, se obține o informare promptă și amorsarea aparatului imunitar general privind agresiunile imunopatologice, care se exercită asupra organismului la nivelul tubului digestiv. Totodată, limfocitele B cu memorie, reținute la nivelul ganglionilor limfatici, vor reacționa rapid la o repetare a stimulării antigenice enterale, cu formarea în timp scurt și la un titru ridicat de anticorpi, în cadrul răspunsului imun secundar.

Componenta secretorie aduce și ea o notă distinctă TLAI prin conturarea unui adevărat sistem imunologic secretor de mucoasă, caracterizat printr-o dominanță a sintezei de IgA de către plasmocitele secretorii și eliberarea e IgA secretor (IgAs) antigen-specifice de către celulele epiteliului

intestinal (47). Spre deosebire de IgA monomer (7S) preponderentă în ser, plasmocitele secretorii din mucoasa tubului digestiv sintetizează o IgA dimer alcătuită din unirea a două monomere de IgA, prin intermediul unui glicopeptid joncțional (piesa J), care este secretată în lichidul pericelular (35). De aici, IgA dimer (11S) pătrunde prin pinocitoză la nivelul polului vascular al celulelor epiteliale, unde se combină cu o altă glicoproteină, denumită componenta secretorie (CS), proces în care, se pare, prezența piesei intermediare J devine obligatorie. Glicoproteina CS, sintetizată de reticulul endoplasmic și transportată la polul vascular al celulelor epiteliale de către structurile aparatului Golgi, acționează ca un receptor pentru dimerul IgA și este necesară translației transcelulare a acestuia pentru a fi eliberat la polul luminal al celulei epiteliale. Prin intermediul CS din structura complexului IgA-piesă J-CS, imunoglobulina A secretorie, care reprezintă peste două treimi din întreaga cantitate de IgA prezentă în secrețiile digestive, capătă o rezistență crescută față de acțiunea enzimelor proteolitice intraluminale. CS intervine și în facilitarea transportului transcelular al complexului polimer IgM-piesă J spre lumenul tubului digestiv (3) (fig. 1). Rolul major deținut de IgA în apărarea imună a tubului digestiv se realizează prin: *1)* capacitatea de fixare sau aglutinare, fie în lumen, fie la nivelul mucoasei, a diferitelor antigene endoluminale bacteriene, virale sau alimentare, cu reglarea pătrun-

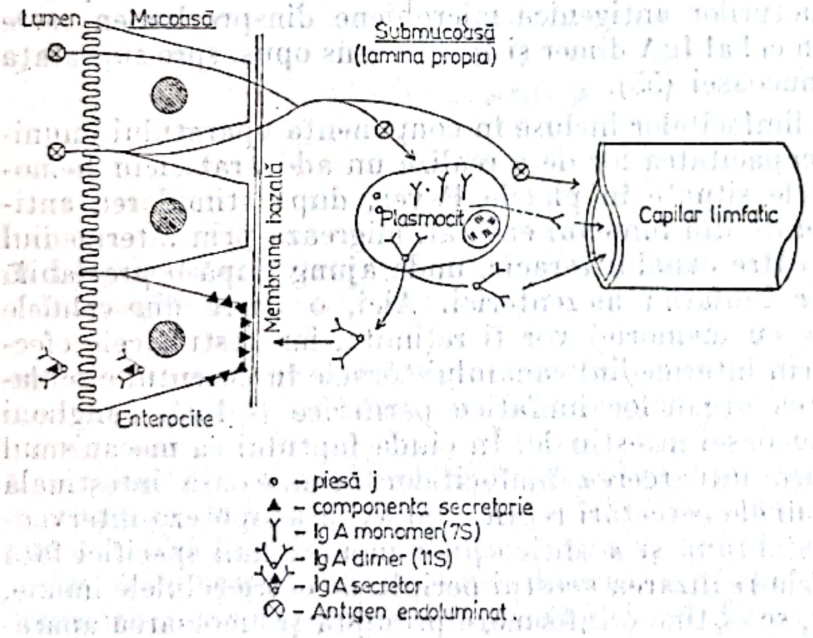


Fig. 1 — Sinteza și secreția IgA la nivelul mucoasei intestinale.

derii antigenelor în marea circulație (rol protector), *2)* limitarea și respectiv, controlul proliferării excesive a florei intestinale (rol reglator) și *3)* inducerea toleranței imune sistemice.

Deși IgAs activează complementul pe calea alternă și nu este implicat în reacțiile imune tip I, unele observații pledează în favoarea rolului potențial al IgA, sub formă de anticorpi blocanți, în alergia la alimente, dar, pe de altă parte, nu este îndepărtată nici ipoteza unui defect în sinteza CS cu blocarea în subsidiar a migrării transepiteliale a IgA (5,21).

Scanned with OKEN Scanner

Particularitățile structurale și secretorii ale aparatului imunitar asociat tubului digestiv permit ca la o stimulare antigenică indusă de antigene provenite din lumenul intestinal să fie inițiat un răspuns imun local, caracterizat prin sinteză și secreție predominantă de IgAs cu efect aglutinant sau neutralizant față de antigenele specifice, la care se adaugă sinteza de anticorpi în cadrul aparatului imunitar general. În dezvoltarea toleranței imune apare o conlucrare strînsă între TLAI și ficat, acesta avînd capacitatea de a permite trecerea în secreția biliară și, respectiv, în lumenul intestinal a complexelor imune. Această interrelație imunitară se completează și prin elaborarea de către ficat a unei anumite cantități de IgAs, la care CS este obținută fie prin sinteză hepatocitară, fie prin refolosirea celei de origine enterală (42).

Referitor la secvențele răspunsului imun umoral, după contactul antigenelor cu celulele imunocompetente la care ajung după ce traversează celulele epiteliului mucos digestiv sau celulele M, în care pătrund prin pinocitoză sau prin insinuarea macromoleculelor endoluminale la nivelul joncțiunilor dintre două enterocite, este indusă secreția de anticorpi IgA de către plasmocite, cu deversarea lor în lumen (1). În ser se constată, după o anumită perioadă de latență, creșterea rapidă a anticorpilor din clasa IgM și ulterior IgG, dar la un titru redus și fără amorsarea unui răspuns imun mediat celular. În dezvoltarea toleranței imune sistemice, un rol major se pare că revine complexelor imune circulante sau creșterii activității limfocitelor T supresoare (OKT_8^+) (41).

Studiile recente privind rolul mediatorilor celulari solubili și al altor factori, implicați în reglarea răspunsului imun, conferă sistemului neuroendocrin capacitatea de a modula acest răspuns. Modularea se realizează prin intermediul neuromodulatorilor peptidergici, care pe de o parte sînt prezenți în veziculele presinaptice ale terminațiunilor neuronilor peptidergici sau secretați de către celulele enterocromafine ale sistemului APUD, iar, pe de altă parte, sînt sintetizați sau stocați la nivelul celulelor imune efectoare (17,37).

Deși polimorfonuclearele, mastocitele și macrofagele sintetizează și secretă o serie de neuropeptide (β-endorfine, metencefaline, VIP, substanța P, bombezina, ACTH) nu s-a reușit încă stabilirea provenienței acestor substanțe în celulele imunocompetente circulante: fie că sînt produși de sinteză ai acestor celule, fie că sînt captate din mediul exterior intercelular și concentrate apoi în citosol sub formă de granule, cu posibilitatea eliberării lor în condiții specifice (38). De aici și posibilitatea ca celulele imunocompetente să fie expuse contactului cu neuropeptidele în condițiile migrării lor prin acele țesuturi, în care se află dispuse celulele eneterocromafine sau neuronii peptidergici (fig. 2). Cum concentrațiile tisulare cele mai mari ale hormonilor peptidergici cu proprietăți neuromodulatoare se întîlnesc la nivelul sistemului nervos central și tubului digestiv, unde intestinul ocupă din acest punct de vedere un loc central prin abundența celulelor enterocromafine, reiese că limfocitele din *lamina propria* și plăcile Peyer pot foarte ușor să fie influențate de neuropeptide.

În baza studiilor privind acțiunea neuropeptidelor asupra imunității, s-a observat că limfocitele preponderent, dacă nu chiar în exclusivitate, posedă receptori specifici neuropeptidergici, care lipsesc însă la polimorfo-

nucleare și macrofage (49). În cazul VIP, legarea acestuia de receptori este urmată de o stimulare a adenilciclazei din membrana limfocitară, cu acumularea intracelulară de AMPc și — respectiv — prin creșterea fosforilării proteice, se declanșează sinteza și eliberarea unui factor supresor, care inhibă proliferarea limfocitelor. Limfocitele T și macrofagele au receptori specifici și pentru β-endorfine, metencefaline, substanța P (T_4 și T_8) (37).

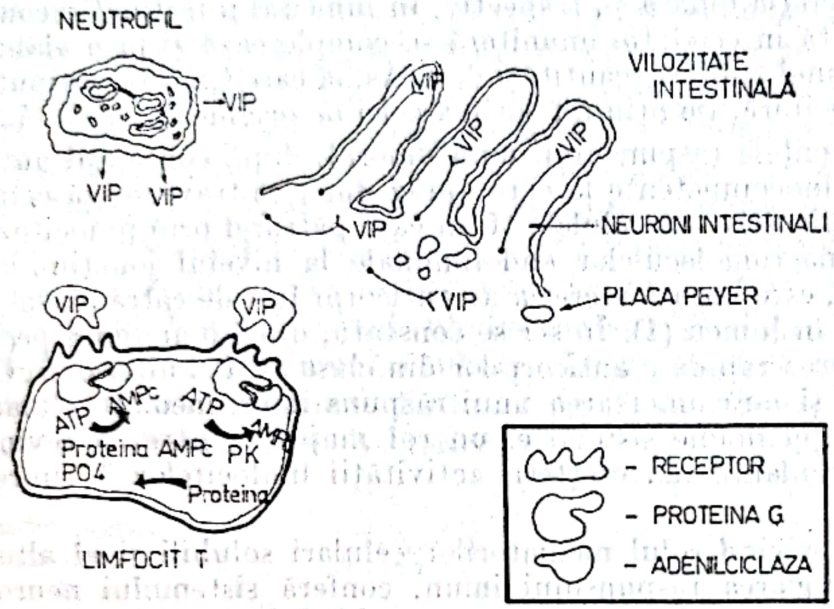


Fig. 2 — Modelul ipotetic al modulării funcției limfocitare de către VIP (modificat după M.S. O'Darisia, C.L. Wood, T.M. O'Darisia, 1985).

În modularea răspunsului imun, neuropeptidele pot exercita o acțiune de stimulare sau diminuare a acestuia (tabelul II). Astfel, β-endorfinele, metencefalinele, neurotensina și substanța P determină o creștere a fagocitozei și proliferării limfocitelor, precum și accentuarea efectului citotoxic al celulelor NK, iar somatostatina și VIP au efecte inhibitorii asupra proliferării și migrării limfocitelor (26). Efectul VIP asupra funcției citotoxice a celulelor NK este de tip bimodal și dependent de timpul de contact realizat, avînd un caracter net stimulativ la concentrațiile mici și pe o perioadă foarte scurtă (43)

TABELUL II

ROLUL NEUROPEPTIDELOR ÎN IMUNOREGLARE*

Neuropeptidul	Modulare
ACTH	Producerea de limfokine
Bompezina	Migrația limfocitelor
β-Endorfina	Stimularea activității celulelor NK
Metencefalina	Stimularea activității celulelor NK
Neurotensina	Eliberarea de histamină din mastocite, stimularea chemotactismului și fagocitozei
Substanța P	Fagocitoza, proliferarea limfocitelor, inflamația
Somatostatina	Inhibă proliferarea limfocitelor și citotoxicitatea celulelor NK
VIP	Inhibă transformarea limfoblastică
	Inhibă migrația limfocitelor

* — după M.S.O'Darisia, C.L. Wood, T.M. O'Darisia, 1985

Referitor la influența exercitată de neuropeptide asupra sintezei de imunoglobuline, se constată atît o diferență între răspunsul izotip-specific al imunoglobulinelor față de neuropeptide, cît și o organospecificitate a acestor influențe. Astfel, la nivelul plăcilor Peyer substanța P induce o creștere de 3—7 ori mai mare a sintezei de IgAs, în timp ce VIP și somatostatina au efect inhibitor. Dacă secreția de IgG rămîne practic neafectată de acțiunea neuromodulatorilor, sinteza IgM este în schimb foarte puțin sau deloc influențată (de exemplu: substanța P). Explicația acestei diversități de acțiune, dependentă de clasa de imunoglobuline, neuromodulator și organul limfoid, rezidă atît în conținutul în limfocite și respectiv, plasmocite secretante, cît și de modularea sintezei imunoglobulinelor de către limfocitele T. Aceste celule au receptori specifici pentru neuromodulatori, iar distribuția lor diferă în funcție de organul limfoid incriminat (plăci Peyer, ganglioni limfatici, splină).

Pînă în prezent, studiile efectuate par să conchidă asupra neuromodulării imunității intestinale prin intermediul neuropeptidelor, concentrațiile mari ale acestor cibernine găsite în mucoasa intestinală și care pot ajunge să fie de 100—1 000 de ori mai mari ca cele din sînge, conferind intestinului un rol major în cadrul apărării imunologice de membrană (9, 17, 49).

Structura complexă, cu particularitățile celulare și secretorii, precum și interconexiunea cu organele limfoide secundare prin intermediul suportului vasculolimfatic bogat al aparatului imunitar asociat, atribuie tubului digestiv, datorită capacității de a dezvolta un răspuns imunologic primar, un rol major în apărarea locală și generală a organismului față de imunoagresiunea diferiților agenți potențial patogeni ingerați. În condiții imunogenetice patologice poate apărea o demodulare a răspunsului imunologic, cu instalarea imunodeficienței sau imunoagresiunii (mediate celular sau umoral), al cărei rezultat îl constituie afectarea primară sau secundară a structurilor morfofuncționale din cadrul diferitelor segmente ale tubului digestiv.

Gastritele cronice formează o entitate clinică, caracterizată histologic prin evoluția spre atrofie a mucoasei gastrice și reducerea pînă la dispariție a celulelor glandelor gastrice, pe fondul unei abundente infiltrații cu limfocite mici și plasmocite, dispuse difuz sau formînd adevărați foliculi. Substratul patogenic al acestor leziuni, reprezentat de alterarea mecanismelor imune, mediate umoral și/sau celular, corelat cu delimitarea topografică a modificărilor mucoasei gastrice, răsunetul funcțional și aspectul clinic, permite conturarea a două tipuri de gastrită cronică: tipul A (fundică) și tipul B (antrală).

În *gastrita cronică tip A*, afectarea difuză a mucoasei corpului și fornixului gastric se însoțește de o reducere marcată, pînă la aclorhidrie, a secreției acide gastrice. Scade, de asemenea, secreția de pepsină și factor intrinsec (F.I.), dar în schimb se constată o hipergastrinemie postprandială. Modificările secretorii sînt consecința dispariției celulelor parietale gastrice și reducerii masei de celule principale, respectiv absenței inhibiției negative acido-dependente asupra celulelor G antrale. Concomitent, se asistă la o dezvoltare a acestor celule enterocromafine și în zona fundică. Asocierea tipului A de gastrită cu anemia pericioasă și unele endocrinopatii (tiroidită autoimună, hipotiroidie, hipoparatiroidie, hipocorticism) sau alte boli cu substrat imunologic (diabet zaharat, *vitiligo*), precum și decelarea în ser la majoritatea bolnavilor cu acest tip de gastrită a anticorpilor anticelulă parietală gastrică și anti-F.I., subliniază implicarea mecanismelor imunopatologice în determi-

nismul său și o diferențiază totodată de gastrita tip B. Întîlnită cu o frecvență de 3—4 ori mai mare, *gastrita antrală* se însoțește de normo- sau hipogastrinemie, consecință a disfuncției celulelor G antrale, afectate și ele în cadrul procesului de remaniere mucoasă. Identificarea în serul unor bolnavi cu gastrită tip A (6—16%) de anticorpi anti celule G gastrinosecretante nu permite, totuși, justificarea alterărilor mucoasei numai sau preponderent printr-un mecanism imunodependent (53). De altfel, incidența gastritelor cronice crește odată cu înaintarea în vîrstă, prezența lor fiind semnalată la peste 80% din persoanele vîrstei a treia, concomitent cu apariția metaplaziei intestinale, care poate fi găsită la peste 50% din cazuri după vîrsta de 40 ani (8,19).

Existența unui mecanism autoimun comun în determinismul gastritei cronice atrofice și anemiei pernicioase, cu implicarea imunității umorale și celulare, este susținut de prezența anticorpilor anticelule parietale gastrice și anticorpilor anti-F.I. în sucul gastric și serul bolnavilor. Anticorpii anticelulă parietală gastrică aparțin clasei IgG și sînt îndreptați împotriva unor constituenți antigenici intracelulari, reprezentați de o lipoproteină a microvililor sistemului canalicular al celulelor parietale sau din membrana perinucleară a celulelor de suprafață (27, 30). În ser, prezența lor este notată la 80—90% din bolnavii cu anemie pernicioasă și într-o proporție de pînă la 60% în gastritele cronice atrofice neînsoțite de anemie pernicioasă (12).

Deși frecvența anticorpilor anticelulă parietală gastrică crește paralel cu vîrsta la populația sănătoasă, ea se menține la valori mici (11%) comparativ cu cele întîlnite (20—30%) la cei care asociază gastritei cronice alte afecțiuni autoimune: boli tiroidiene, boală Addison, diabet zaharat etc. (50). Ei lipsesc în gastrita postmedicamentoasă sau postgastrectomie, cea de însoțire a ulcerului gastroduodenal sau carcinomului gastric, de unde și ipoteza că acești anticorpi sînt expresia unui epifenomen imunologic, asociat procesului inflamator gastric (52).

Anticorpii anti-F.I., după modul diferențiat de acțiune asupra factorului intrinsec, sînt de două tipuri: — tipul I (anticorpi blocanți) în care anticorpii aparținînd clasei IgG împiedică unirea vitaminei B_{12} cu F.I. (competitivitatea) prin legarea lor de receptorul pentru vitamină sau în imediata apropiere a acestuia; — tipul II (anticorpi precipitanți), care aparțin tot clasei IgG și se atașează de F.I., la distanță de receptorul pentru vitamina B_{12}, opunîndu-se astfel fixării complexului F.I. — vitamină B_{12} pe receptorii ileali. Ei nu afectează unirea vitaminei B_{12} cu F I. Tipul I de anticorpi este regăsit în serul a 65—70% din bolnavii cu anemie pernicioasă, iar tipul II apare numai la aproximativ 30% din acești bolnavi în titruri mari și totdeauna în prezența tipului I.

Referitor la identificarea anticorpilor în sucul gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă, se remarcă prezența atît a anticorpilor anticelulă parietală gastrică, cît și a celor două tipuri de anticorpi anti-F.I., aceștia din urmă (IgA+) putînd forma complexe cu orice F.I. rezidual secretat. Intensitatea procesului de limitare a absorbției vitaminei B_{12} în anemia pernicioasă atinge valori maxime în condițiile prezenței simultane în ser și sucul gastric a anticorpilor anti-F.I. și diminuă cînd aceștia sînt prezenți numai în sucul gastric.

Influența factorilor imunogenetici în determinismul atrofiei gastrice și al anemiei pernicioase nu este pe deplin conturată, în ciuda observațiilor

privind apariția în ser a anticorpilor antitisulari gastrici sau prezenței formelor latente de anemie pernicioasă la o parte din rudele bolnavilor cu această boală. În schimb, datele experimentale au confirmat implicarea imunității mediate umoral și celular (29). Administrarea la șobolani de anticorpi anticelulă parietală gastrică și/sau anti-F.I. este urmată de apariția atrofiei gastrice și a hiposecreției acide, iar imunizarea cîinilor cu suc gastric uman sau extract de mucoasă gastrică, ca și injectarea de limfocite sensibilizate, prelevate de la cîini imunizați, la cîini receptori normali, duce la dezvoltarea infiltrației limfoplasmocitare și atrofia mucoasei gastrice, concomitent cu apariția anticorpilor anticelulă parietală (22).

Rezistența componentelor celulare secretorii ale mucoasei gastrice în fața imunoagresiunii autoîntreținute este diferită, atît funcțional, cît și morfologic. Celulele parietale sînt primele afectate, cu reducerea secreției acide gastrice, care la aproximativ o treime din bolnavi poate să nu fie însoțită de alterări ale mucoasei, vizibile la microscop. Ulterior, distrucția și insuficienta regenerare celulară este resimțită și de celulele principale, dar scăderea secreției de pepsină nu este totdeauna completă. Deși celulele parietale asigură inclusiv secreția F.I., totuși, afectarea secreției acide este mai importantă și precede într-o anumită măsură pe cea a F.I. (36).

Enteropatia glutenică (sprue celiac, sprue netropical, steatoree idiopatică), inclusă în cadrul enteropatiilor prin agresiune imună indusă de antigeni alimentari cu exces de IgG/IgM, este o boală a intestinului subțire, caracterizată prin leziuni de atrofie pînă la dispariția vilozităților intestinale, acompaniate de un sindrom de malabsorbție, în care întreaga simptomatologie clinică se îmbunătățește odată cu sistarea aportului alimentar de gluten (13). Pentru explicarea acțiunii nocive a glutenului s-au emis două teorii. Conform teoriei enzimatice, care consideră enteropatia glutenică o eroare metabolică congenitală, ar fi incriminat un deficit sau absența peptidazelor necesare degradării α-gliadinei, produs al digestiei enzimatice a glutenului, a cărei acumulare are efecte toxice asupra mucoasei intestinale. Deși în faza acută a suferinței coexistă multiple deficite enzimatice, din care unele pot persista și în fazele de remisiune, se apreciază că acestea sînt consecința alterării enterocitelor. Mai mult, Bruce și colab. (6) au demonstrat menținerea capacității de digestie enzimatice a glutenului și absorbția polipeptidelor rezultate la bolnavii netratați.

Teoria imunologică este susținută de o serie de observații clinice și de laborator, care constată declanșarea de către antigenul glutenic a unui răspuns imunologic local, în a cărui finalizare intervin mecanisme imunologice mediate umoral și celular. Capacitatea imunogenă a glutenului este relevată de inducerea unor reacții de hipersensibilitate imediată la bolnavii cu enteropatie glutenică, atît după administrarea per orală, cînd se poate ajunge pînă la șoc anafilactic, cît și după cea intradermică (reacție tip Arthus). Corticoterapia, în schimb, poate fi urmată de regenerarea mucoasei și dispariția simptomatologiei clinice.

Modificările imunoglobulinelor în faza activă a bolii sînt dominate de creșterea marcată a titrului IgA și scăderea concentrației IgG și IgM în ser, dar cu înregistrarea unei creșteri a IgM și IgA în secrețiile intestinale. Substratul histologic al acestor modificări umorale este reprezentat de augmentarea în mucoasa enterală a densității plasmocitelor secretante, preponderent IgM(+), dar și IgA (+). La bolnavii cu imunodeficiență IgA, decelată de

10 ori mai frecvent printre cei cu enteropatie glutenică, comparativ cu populația generală, se înregistrează prezența de plasmocite secretante IgM(+) și IgG(+), creșterea titrului de anticorpi IgM și IgG putînd fi legată de alterarea tisulară imunodependentă (50).

Deși la aproximativ jumătate din bolnavii cu enteropatie glutenică sînt decelați în ser anticorpi față de gluten sau fracțiuni ale acestuia, nu s-a putut face o corelație între prezența lor și faza de evolutivitate sau intensitatea simptomatologiei clinice. Ei sînt semnalați totodată și în alte boli enterale, inclusiv la persoane sănătoase. De asemenea, posibilitatea inducerii unui răspuns anticorpoformator de către antigene alimentare neglutenice la acești bolnavi, ca și lipsa anticorpilor antigluten la anumiți bolnavi cu enteropatie glutenică manifestă, acreditează ideea dezvoltării unui răspuns umoral sistemic nespecific în această boală. Apariția anticorpilor antigluten ar reprezenta, în fond, un epifenomen (36). În acest sens pledează și prezența anticorpilor antireticulină la 60% din copiii și, respectiv, 30% din adulții cu enteropatie glutenică activă sau 25% din bolnavii cu dermatită herpetiformă, ei fiind găsiți totodată și în alte enteropatii inflamatoare, în al căror determinism nu intervine glutenul (50). Formarea și identificarea complexelor imune circulante și dinamica titrului acestora se corelează cu fazele de evolutivitate ale bolii (17% din bolnavi), deși sînt semnalate într-o proporție nu cu mult mai mică (13%) și la rudele de gradul I ale bolnavilor (20). În fazele acute ale bolii asistăm, concomitent cu reducerea concentrației serice a complementului, la depunerea complexelor imune pe membranele bazale ale enterocitelor și în *lamina propria*, cu dezvoltarea în subsidiar a distrucțiilor enterocitare.

Studiile experimentale pe culturi de mucoasă ileală, prelevată de la bolnavi cu enteropatie sensibilă la gluten, privind sinteza de IgA și activitatea fosfatazei alcaline din marginea în perie, utilizată ca indicator al maturității enterocitare, indică faptul că glutenul sau fracțiunile sale peptidice nu au un efect toxic direct asupra enterocitelor ileale, iar sinteza locală de anticorpi este îndreptată specific contra acestor structuri antigenice (23).

Intervenția mecanismelor imunopatologice mediate celular este sugerată de creșterea numărului de limfocite T_8 supresor/citotoxice la nivelul epiteliului intestinal, unde constituie în mod natural subpopulația prioritară a teliolimfocitelor, precum și în *lamina propria* a intestinului subțire. Creșterea migrării acestor limfocite spre zonele menționate în fazele active ale bolii se însoțește de reducerea celulelor T circulante. Sînt emise și unele păreri privitoare la existența unor asemănări între mecanismul implicat în alterarea mucoasei intestinale din enteropatia glutenică și cel de respingere a allografei de intestin subțire la șoarece (23).

Faptul că unii bolnavi cu istoric îndelungat de enteropatie glutenică pot face o atrofie splenică și hipoplazie limfoidă, concomitent cu o reducere a răspunsului imun primar și secundar anticorpoformator față de stimulii antigenici, precum și o creștere a frecvenței limfoamelor maligne sau a altor neoplazii, pledează pentru un efect dualist al glutenului, diminuarea răspunsului imun și stimularea cronică a sistemului imun (10).

Implicarea factorului imunogenetic este certificată de prezența enteropatiei glutenice asimptomatice la 5—10% din părinții și frații bolnavilor, precum și decelarea la peste 80% dintre bolnavi a antigenelor de histocompa-

tibilitate HLA-B_8 și HLA-DR_3, comparativ cu numai 25% în populația generală (46). McCoombs și Michalski (34) semnalează prezența acestor două antigene de histocompatibilitate și la persoane normale, dar cu anomalii ale imunoreglării sau la subiecți cu unele boli autoimune. În acest context, se remarcă posibilitatea apariției unor depuneri subepiteliale de fibre colagenice, în formele prelungite de boală, ceea ce o apropie mai mult de alte afecțiuni prin mecanisme autoîntreținute.

Se poate conchide că glutenul, în condiții imunopatogenice prestabilite, se leagă de receptori enterocitari și datorită capacității sale imunogene inițiază un răspuns imun local mediat umoral și celular. Medierea citotoxicității de către anticorpii specifici îndreptați contra complexului gluten-membrană enterocitară permite exercitarea acțiunii citotoxice a celulelor K asupra enterocitelor, cu instalarea atrofiei vilozitare și reducerea suprafeței active de absorbție a epiteliului intestinal. Consecința acestor alterări morfologice o constituie apariția sindromului de malabsorbție în cadrul căruia este afectată în principal absorbția lipido-proteică, iar insuficiența secretorie enzimatică a marginii în perie enterocitare și disfuncția celulelor enterocromafine ale sistemului APUD vin să accentueze malabsorbția. Sistarea aportului de gluten se poate însoți în primii ani de la debutul bolii de remisiuni clinice și regenerarea epiteliului intestinal, dar în fazele avansate atrofia mucoasei intestinale devine ireversibilă.

Boala Crohn este o enterită granulomatoasă nespecifică idiopatică, care afectează preferențial ileonul terminal dar poate fi localizată și la celelalte segmente ale tubului digestiv. Ca și rectocolita hemoragică, se asociază frecvent cu manifestări extraintestinale de alterare imună (tabelul III). În ciuda unor observații clinice sau experimentale, ca și a multiplelor ipoteze etiopatogenice, se apreciază că în determinismul sau perpetuarea afecțiunii sînt implicate alterări ale mecanismelor de apărare sistemică imună (22). Posibilitatea inducerii modificărilor reacției imune de către rotavirusuri

TABELUL III

DEZORDINI IMUNE EXTRAINTESTINALE ASOCIATE CU BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ*

Ochi
Irite (uveite)
Episclerite
Piele
Eritem nodos
Pyoderma gangrenosum
Hepatobiliare
Hepatită cronică activă
Ciroză
Colangită sclerozantă
Articulare
Artrite
Sacroileită
Spondilită anchilozantă
Hematologice/Vasculare
Anemie hemolitică
Vasculite

* = după R.F. Harty and J.R. Leibach, 1985

sau virusuri ARN, dată fiind cultivarea acestora din țesuturile lezate sau decelarea de anticorpi antiARN la bolnavi și la partenerii sănătoși ai acestora, nu este pe deplin acceptată, precum și din lipsa unor argumente unanim recunoscute privind determinismul genetic.

Implicarea imunității în patologia bolii Crohn se bazează pe o serie de argumente clinice și experimentale, care însă nu totdeauna au putut fi corelate cu modificările imunității umorale și celulare întîlnite la subiecții bolnavi, mai ales că apariția granulomului la aproximativ 75% dintre aceștia este considerată o reacție de hipersensibilitate alterată față de o varietate de agenți (36). Deși nu sînt semnalate modificări majore ale imunității umorale, este remarcată, în contextul unei creșteri a sintezei de anticorpi aparținînd claselor IgG și IgM și a depleției de IgA, prezența unor anticorpi față de un lipopolizaharid din epiteliul colonic, care acționează concomitent și împotriva unor determinanți antigenici microbieni (Escherichia coli O_{14}) (50).

Prezența manifestărilor extradigestive ale bolii cu substrat imunopatogenic este legată de apariția complexelor imune circulante. Concentrația acestora apare direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator, dar se reduce pînă la dispariție după rezecția segmentului intestinal afectat, cu posibilitatea reapariției complexelor imune odată cu primele semne de recidivă. Anticorpii care intră în alcătuirea acestor complexe aparțin mai ales clasei IgG, dar etiologia structurilor antigenice nu a fost încă elucidată. Deși pot fi un simplu epifenomen în cadrul bolii, prezența concomitentă a unor perturbări în modularea complementului permit implicarea complexelor imune în activarea sistemului complementului. Perturbările înregistrate mai ales în calea alternă pot fi legate de o activare insuficientă a fagocitelor de către complement și de depresia activității chemotactice a polimorfonuclearelor (54). Continua activare a complementului (Elmgreen și colab., 1983), cu eliberarea unor produși chemotactici și anafilatoxinici de sciziune, poate contribui la autoîntreținerea procesului inflamator local și a leziunilor tisulare (49).

Studiile experimentale *in vivo* și *in vitro* privind subpopulațiile de limfocite T circulante sau tisulare, din *lamina propria* și cele intraepiteliale, au dus la înregistrarea unor rezultate variate ale răspunsului funcțional sau la perturbarea sistemului imunoreglator. În sîngele periferic se constată o diminuare a celulelor T circulante, dar răspunsul lor la stimularea cu antigeni membranari de suprafață allogenici sau autologi s-a dovedit a fi crescut, scăzut sau normal (32). Deși nu se poate afirma cu certitudine o alterare pregnantă în distribuția și funcționalitatea acestor celule, este remarcată în schimb o reducere a activității limfocitelor Ts (23). În boala Crohn se asistă și la dezvoltarea citotoxicității limfocitelor circulante, mediată de anticorpi, precum și la augmentarea activității citolitice a celulelor K circulante sau localizate în ganglionii mezenterici (36).

Și în ceea ce privește limfocitele T din *lamina propria* se constată o mare variabilitate a activității lor supresoare, Jonnes, Fiacchi și colab. (28) semnalînd dezvoltarea unei autosensibilizări specifice și a citotoxicității de către aceste subpopulații celulare după contactul lor cu structuri celulare de epiteliu intestinal. În lipsa unor modificări ale numărului sau capacității imunoreglatoare a limfocitelor Ts din *lamina propria* s-a înregistrat, în schimb, o diminuare importantă a sintezei de interleukină 2, care are rol în dezvoltarea și activarea limfocitelor T imunocompetente (14). În adiție, intervenția

Scanned with OKEN Scanner

prostaglandinelor, interferonului și VIP, care înregistrează concentrații crescute în această suferință, trebuie avută în vedere la explicarea medierii funcției limfocitelor și modularea răspunsului imun (49).

Deși sînt notate multiple observații privind deficiențe ale citotoxicității spontane mediate celular și a citotoxicității celulare mediate umoral, restrîngerea numai la mecanisme imunopatogenice în a explica boala Crohn este insuficientă, posibilitatea intervenției și a unor factori alimentari nefiind exclusă cu desăvîrșire.

Colita ulceroasă, afecțiune intestinală inflamatorie, este inclusă, împreună cu boala Crohn, în cadrul colitelor cronice nespecifice, datorită unor caractere în mare parte superpozabile. Etiologia sa nu este precizată, iar formulările privind intervenția unor factori psihosomatici, din conținutul alimentar sau imunologici reușesc mai mult să dea un răspuns la înțelegerea patogeniei bolii. Nici izolarea unui reovirus din leziunile specifice nu s-a înscris ca un element definitoriu privind etiologia infecțios-virală. Evoluția în pusee de activitate, eventual cu legătură cauzală față de un anumit factor psihoemoțional sau nutrițional (de exemplu: proteina din laptele de vacă), posibilitatea apariției uneori cu o frecvență ridicată a manifestărilor alergice (respiratorii sau cutanate), la care se adaugă aspectele histologice ale leziunilor și, în parte, răspunsul la terapia imunosupresoare și antiinflamatoare, conferă un rol important tulburărilor imunologice în patogenia colitei ulceroase. De asemenea, prezența manifestărilor extracolonice a unor anomalii imunologice vin să întregească suportul imunopatogen al bolii, ilustrativ în acest sens fiind apariția la peste 70% din bolnavii cu colangită sclerozantă a semnelor clinice de boală inflamatorie intestinală (50).

Semnalarea unor modificări în concentrația imunoglobulinelor serice și dezvoltarea unei multitudini de anticorpi în serul acestor bolnavi confirmă implicarea imunității mediate umoral. Se asistă la o creștere a sintezei de IgG și IgM, în parte secundară pierderilor prin exsudație proteică la nivelul leziunilor inflamatorii enterale, precum și a unor fracțiuni ale complementului (C_{1q} și C_{3b}), care se regăsesc prezente, însă, pe membrana bazală a epiteliului de suprafață a colonului (36). Creșterea activității anticorpoformatoare este relevată de înregistrarea prezenței anticorpilor circulanți liberi sau a celor din complexele imune. Anticorpii circulanți față de proteine din laptele de vacă sau alte proteine alimentare nu par să definească o specificitate față de boală, dată fiind ambiguitatea corelației lor cu aspectele morfoclinice ale maladiei. Întîlniți cu o frecvență maximă la copii, dar inclusiv la rudele sănătoase ale bolnavilor cu colită ulceroasă, anticorpii care reacționează cu structura antigenică lipopolizaharidică a celulelor epiteliului intestinal aparțin celor trei clase imunoglobulinice — G, A și M. Lipsa unor efecte citotoxice față de celulele epiteliului colonic sau a corelației cu evoluția bolii, inclusiv posibilitatea de a reacționa cu determinanta antigenică lipopolizaharidică din *E. coli* 0119: B14 nu permite atribuirea unui rol major imunității mediate umoral în patogenia colitei ulceroase.

Complexele imune, alcătuite dintr-un anticorp din clasa IgG și un antigen încă neidentificat, par a fi implicate mai ales în apariția manifestărilor extracolonice de însoțire a bolii, decît în medierea imunoagresiunii mucoasei intestinale. În schimb, prin depunerea lor pe suprafața celulelor K permit acestora recunoașterea și direcționarea către celulele epiteliului intes-

Scanned with OKEN Scanner

tinal (celule țintă), prin intermediul valențelor libere Fc ale anticorpilor din complexele imune.

Referitor la ingerințele imunității celulare se remarcă reducerea numărului limfocitelor T circulante în sîngele periferic, dar cu apariția *in vitro* a unei citotoxicități față de celulele epiteliale colonice allogene, care dispare însă la circa 10 zile de la colectomie. Apariția citotoxicității este inhibată de preincubarea limfocitelor implicate cu ser heterolog din colită ulceroasă sau serotip de *E. coli* 0119:B14, dar se menține atît după preincubarea cu ser autolog cît și în perioadele de remisiune a bolii. Faptul că limfocitele provenite de la persoane sănătoase dezvoltă caractere citotoxice după preincubarea cu ser de bolnav sau *E. coli* serotipul 0119:B14, denotă autosensibilizarea specifică a limfocitelor T, mediată de anticorpi din clasa IgM (50). La nivelul mucoasei colonice are loc o creștere a numărului de limfocite IgG(+) și IgA(+), precum și a plasmocitelor. Aceste modificări cantitative ale componentelor celulare se însoțesc de accentuarea secreției diferitelor clase de imunoglobuline. Cele mai mari creșteri se înregistrează din partea IgG, numărul plasmocitelor secretante IgG (+) ajungînd să fie de aproximativ 30 de ori mai mare față de normal, de unde și creșterea echivalentă a titrului de IgG (36). Deși numărul de limfocite IgA (+) depășește de 10 ori valoarea normală și cel al plasmocitelor secretante IgA (+) de cca două ori, se constată titruri reduse ale IgAs. Faptul că cele mai reduse concentrații de IgAs sînt concomitente cu fazele de agravare a leziunilor intestinale vine în sprijinul ipotezei conform căreia un element major în declanșarea colitei ulceroase îl constituie depășirea barierei de apărare imună a mucoasei intestinale de către alergenele endoluminale, știută fiind capacitatea IgAs de a se lega de aceste alergene, în mod particular virale. Astfel, se asistă la pătrunderea directă în submucoasă a diverselor structuri antigenice, cu stimularea în subsidiar a secreției de anticorpi din clasa IgG. Exprimarea unei antigenități de către celulele epiteliului intestinal colonic din primele momente ale lezării acestui epiteliu sau după un contact prealabil cu endotoxine bacteriene determină depunerea anticorpilor IgG, care intră în componența complexelor imune, pe membrana bazală a mucoasei. În asociere cu complementul activat, complexele imune își vor exercita imunoagresivitatea tisulară locală.

Prezența antigenelor de histocompatibilitate HLA-DR pe suprafața celulelor epiteliului colonic în bolile inflamatorii intestinale (demonstrată de Selby și colab. 1983) pare a fi numai un indicator al activării imune (40).

Alergia la alimente, cu cele două subdiviziuni clinice — alergia gastrointestinală și alergia alimentară —, apare ca o reacție anafilactică (tip I) cu manifestări acute, al cărui substrat îl reprezintă contactul dintre un antigen alimentar specific cu anticorpi reaginici (IgE). Reacțiile alergice de tip reaginic se însoțesc de instalarea rapidă a manifestărilor clinice și sînt întîlnite mai des la copii. Reacțiile alergice tardive, care pot apărea la cîteva ore sau zile de la contactul cu alergenul alimentar determinant, pot fi reacții imune de tip II, III sau chiar IV (45).

Se apreciază că la originea dezvoltării alergiei la alimente se află un deficit tranzitor sau persistent de IgAs, imunoglobulină care deține capacitatea de a împiedica trecerea directă în circulația sistemică a antigenelor intraluminale. De asemenea, este posibil ca această permeabilitate intesti-

Scanned with OKEN Scanner

nală crescută să fie expresia unei maturări insuficiente a mucoasei intestinale, dat fiind faptul că cel mai ridicat indice de traversare a mucoasei intestinale de către macromolecule se înregistrează la prematuri și nou-născuți, mucoasa devenind impermeabilă odată cu maturarea deplină a celulelor epiteliale. Faptul că unele macromolecule, lipsite de capacitate nutritivă, dar păstrînd numai proprietățile antigenice, pot să depășească bariera antigenică intestinală, aspect dovedit experimental prin inducerea alergiei la proteina din ou după iradierea cu ^{60}Co a intestinului la un bolnav atopic, permite supoziția facilitării acestei permeabilități de către infecții bacteriene sau virale (Ciprandi și colab., 1984). Apariția alergiei la alimente în cazul infestărilor cu paraziți intestinali, mai ales protozoare și nematode, este legată tot de creșterea permeabilității mucoasei intestinale față de macromoleculele alimentare, în urma distrucției joncțiunilor intercelulare ale epiteliului mucoasei (24).

Și în alergia la alimente se acreditează rolul complexelor imune în a căror structură intră alergenul incriminat și anticorpi din clasele IgG, IgA sau IgE. Formarea acestor complexe imune amplifică absorbția constituenților antigenici la bolnavii cu manifestări de alergie la alimente, titrul lor în ser fiind net superior celui constatat la persoanele sănătoase (45).

Argumentul histologic, privind participarea componentei imune în determinismul manifestărilor alergice de origine alimentară, este reprezentat de creșterea numărului plasmocitelor secretante de IgE și IgM, ca și al eozinofilelor. Deși la persoanele nealergice plasmocitele IgE(+) au o dispunere preferențială în cadrul TLAI, fiind găsite în număr foarte mic în submucoasa tubului digestiv, imunoglobulinele E, în schimb, sînt situate pe suprafața mastocitelor din această submucoasă. În condițiile unui teren alergic, contactul alergenului specific cu sistemul imunitar digestiv induce stimularea anticorpogenezei, reliefată de creșterea numărului de plasmocite secretante IgE(+) și, respectiv, a secreției de anticorpi IgE. Cît privește limfocitele IgE(+), după realizarea acestei stimulări antigenice, trecerea lor în circulația limfosanguină pentru amorsarea sistemului imunitar general nu este urmată, ca în cazul limfocitelor IgA(+), de revenirea lor în submucoasa intestinală (20). Concomitent, are loc și o proliferare a mastocitelor, a căror densitate în submucoasa tubului digestiv în mod natural crește paralel cu vîrsta, dar diminuă, în schimb, de la stomac spre segmentele inferioare ale tubului digestiv (16). Depunerea complexelor imune antigen-anticorp IgE pe suprafața mastocitelor din submucoasa digestivă sau a celor extradigestive declanșează degranularea acestora și eliberarea mediatorilor farmacologici activi, responsabili de manifestările clinice digestive (alergia gastrointestinală) sau extradigestive (alergia alimentară).

Referitor la discrepanța dintre ponderea parazitozelor în populația generală și recunoașterea unui număr mic de manifestări alergice la alimente la acești bolnavi, se apreciază că paraziții determină o stimulare permanentă a producției de IgE, dar cu specificitate variată, care fiind în exces va satura receptorii mastocitari. Prin incapacitatea structurilor antigenice alimentare de a se lega de moleculele IgE specifice se împiedică degranularea mastocitară (24).

Scanned with OKEN Scanner

Influența componentei genetice pare a se exercita asupra activității mastocitelor, sistemului complementului sau neutrofilelor (45).

În cadrul manifestărilor extradigestive ale hipersensibilității condiționate de alergenii alimentari se remarcă înmulțirea, mai ales la copii, a observațiilor privind implicarea alergiei la alimente în migrenă, în unele tulburări de personalitate ale acestora sau chiar în epilepsie (15, 32).

Bibliografie

1. ANDRÉ C. — Méd. Hyg., 1980, 38, 1 363, 279—281.
2. BARTNIK W., RE MINE S.G., CHIBA M. și colab. — Gastroenterology, 1982. 78, 976—985.
3. BAZIN H. — Méd. Hyg., 1982, 40, 1 482, 2 849—2 857.
4. BIENENSTOCK J., DOLAZEL J. — J. Immunol., 1971, 106, 938—942.
5. BRANDZAEC P. — Scand. J. Immunol., 1976, 5, 411—416.
6. BRUCE G., WOODLEY J.F., SWAN C.H.J. — Gut, 1984, 25, 919—924.
7. CERF-BENSUSSAN N., GUY-GRAND D., LISOWSKA-GRASPIERRE B., GRISCELLI C., BHAN A.K. — J. Immunol., 1986, 136, 1, 76—82.
8. CHARASZ N. — Rév. Méd. (Paris), 1983, 19, 1 011—1 014.
9. COCULESCU M. — Neuroendocrinologie clinică, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1986.
10. COOPER B.T., HOLMES G.R.T., FERGUSON R. și colab. — Gut, 1984, 25, 919—924.
11. CRABBÉ P.A., HEREMANS J.F. — Gastroenterology, 1966, 51, 305—309.
12. DE DIZPURUA H.J., CASGRAVE L.J., UNGAR B. și colab. — New Engl. J. Med., 1983, 309, 625—629.
13. DUMITRAȘCU D. — Mecanisme imunitare în enteropatii, Al IV-lea Congres Național de Gastroenterologie, vol. rezumate, București, 1981.
14. EBERT E.C., WRIGHT S.H., LIPSHUTZ W.H. și colab. — Gastroenterology, 1984, 86, 1 068.
15. EGGER J., COSTER C.M., WILSON J., TURNER M.W., SOOTHILL J.F. — Lancet, 1983, 2, 865.
16. ENERBACH L., WINGRAN U. — Histochemistry, 1980, 66, 113.
17. FELTEN D L , FELTEN S.Y., CARLOSN S.L., OLSCHOWKA J.A., LIVNAT S. — J. Immunol. (suppl), 1985, 135, 2, 755s—765s.
18. FERGUSON A. — Gut, 1977, 18, 921—937.
19. GHEORGHESCU B. — Funcția de apărare a intestinului subțire, în: Tratat de medicină internă. Bolile aparatului digestiv, partea I (Păun R., sub red.), Edit. Medicală, București, 1984, p. 339—343.
20. GIACOSA A., BAROCCI S., CHELI R. — Abstracts book, 7th World Congress of Gastroenterology, Stockholm, 1982.
21. GIRARD J.P. — Méd. Hyg., 1986, 44, 2 155—2 157.
22. HARTY R.F., LEIBACH J.R. — Med. Clin. N. Amer., 1985, 69, 4, 675—704.
23. HEARTLEY R., DANIS V., HUGHES L. — Abstr. Book, 7th World Congress of Gastroenterology, Stockolm, 1982.
24. HERBERMAN R.S., DJEU J.Y., KAY H.D. și colab. — Immunol. Rev., 1979, 44, 43—70.
25. HERMAN D., BENITAH E. — Méd. Hyg., 1986, 44, 2 166—2 168.
26. HOGAN P.G., HAPEL A.J., DOE W.F. — J. Immunol., 1985, 135, 3, 1 731—1 738.
27. HUSER H.J. — Méd. Hyg., 1980, 38, 1 363, 302—304.
28. JONNES S.P., FIACCHI C., GRAEFF A.S. și colab. — Gastroenterology, 1985, 88, 1 143—1 150.
29. KAYE M.D., WHORWELL P.J., WRIGHT R, — Clin. Immunol. Immunopathol., 1983, 28, 431—440.
30. LEVINE J., NAKANE P., ALLEN R. — Gastroenterology, 1980, 79, 3, 492—502.
31. LIND E., FAURO O., ELGJO K., GJANE E. — Scand. J. Gastroent., 1985, 20, 6, 665—670.
32. MacDERMOTT R.P., BRAGDON M.J., THRUMOND R.D. — Gastroenterology, 1984, 86, 476—484.

Scanned with OKEN Scanner

33. MAURO J., CARINI C., BRASTOFF J. — Lancet, 1984, 2, 719.
34. McCOOMBS C.C., MICHALSKI J.P. — J. Exp. Med., 1982, 306, 319—326.
35. McNABB P.C., TOMASI P.B. — Ann. Rev. Microbiol., 1981, 35, 477—486.
36. NICOLAESCU T. — Imunopatologia tubului digestiv, Edit. Academiei R.S.R., București, 1984.
37. O'DARISIA M.S., WOOD C.L., O'DARISIA T.M. — J. Immunol. (suppl.), 1985, 135, 2, 792s—796s.
38. OTTOWAY C.R., GREENBERG G.R. — J. Immunol., 1984, 132, 147.
39. OWEN R., JONES A. — Gastroenterology, 66, 2, 189—203, 1974.
40. PAULSEN L.U., ELLING P., RENSEN B.F., HOEDT-RASMUSSEN K. — Scand. J. Gastroent., 1986, 21, 3, 364—368.
41. POPESCU E.D. — Mecanisme imune în medicina internă, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1986.
42. RENSTON R., JONES A.L., CHRISTIANSEN W. — Gastroenterology, 1981, 80, 3, 623—624.
43. ROLA-PLESZCZYNSKI M., BOLDUC D., ST. PIERRE S. — J. Immunol., 1985, 135, 4, 2 569—2 573.
44. RUIDZIK O., BIENENSTOCK J. — Lab. Invest., 1974, 30, 260—266.
45. SCADDING G.K., BROSTOFF J. — Méd. Hyg., 1986, 44, 2 169—2 174.
46. SHOENFELD Y., SCHWARTZ R.S. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 1 019—1 029.
47. SHORTER R.G., TOMASI T.B. — Adv. Intern. Med., 1982, 27, 247—248.
48. SIMONSEN T., ELMGREEN J. — Scand. J. Gastroent., 1985, 20, 7, 883—889.
49. STANISZ A.M., BEFUS D., BIENENSTOCK J. — J. Immunol., 1986, 136, 1, 152—154.
50. TAYLOR K.B., THOMAS H.C. — Gastrointestinal and liver disease, în: Basic and Clinical Immunology (Stites D.P., Stoho J.D., Fundenberg H.H., Wells J.V. red.), 4th, Lange Medical Publications Ltd., Los Altos, California, 1982, p. 518—530.
51. TODA T., ISHIZAKA K. — J. Immunol., 1970, 104, 337.
52. UNGAR B., STRICKLAND K.G., FRANCES C.H. — Gut, 1971, 112, 903—905, 1 970.
53. VIBO R.M., KROHNK J.E. — Clin. Exp. Immunol., 1984, 53, 341—347.
54. WANDALL J.H. — Scand. J. Gastroent., 1985, 20, 9, 1 151—1 156.
55. WOLF J.L., BYE A.W. — Ann. Rev. Med., 1984, 35, 95—112.

Scanned with OKEN Scanner

Litiaza biliară: aspecte actuale ale unei boli clasice

H.D. BOLOȘIU

Litiaza biliară, care reprezintă precipitarea în bilă a unui material insolubil, colesterol în majoritatea cazurilor (litiaza colesterolică) sau pigmenți biliari (litiaza pigmentară), este o boală „clasică" cu numeroase fațete clinice, interesînd deopotrivă medicina internă și chirurgia, în care anii din urmă au marcat progrese evidente. Acestea constau îndeosebi în idei noi cu privire la formarea calculilor, dezvoltarea unor tehnici mai bune pentru identificarea acestora în vezicula și canalele biliare, posibilitatea disoluției medicamentoase a unor calculi și introducerea metodelor terapeutice recente, adresate litiazei coledociene (27).

1. Elemente de litogeneză

Procesul de litogeneză este un fenomen fiziopatologic complex, care ascunde încă o serie de necunoscute. Din motive justificate — epidemiologice, biochimice, morfologice și clinice — cele două forme principale de litiază biliară trebuie discutate sub acest aspect separat.

1.1. Formarea calculilor de colesterol

1.1.1. **Starea fiziologică a bilei normale** depinde de echilibrul dintre cele trei componente lipidice principale — sărurile biliare (SB), fosfolipidele și colesterolul — care interacționează pentru a forma o varietate de structuri macromoleculare, rezultatul final fiind menținerea colesterolului, insolubil în apă, sub formă de soluție micelară, prin acțiunea detergentă a primelor două (11).

Sărurile biliare sînt componentul major al bilei umane și elementul principal al stabilizării soluției. Cele primare (colați chenodeoxicolați) sînt sintetizați în ficat, pe seama colesterolului, sub acțiunea colesterol-7-hidroxilazei și se secretă în bilă după conjugarea prin legătura amidică cu glicina sau tarina. SB secundare (deoxicolați și litocolați) rezultă din degradarea bacteriană a celor dintîi, prin extragerea selectivă a unei funcții hidroxil. SB terțiare (ursodeoxicolați și litocolați sulfurici) sînt metaboliți bacterieni sau hepatici ai celor secundare. Funcționează un mecanism de „economisire"

Scanned with OKEN Scanner

a SB prin circuitul enterohepatic (CEH), reintrarea lor reglînd prin *feedback* sinteza *de novo* și secreția. Aceste substanțe sînt amfifile (amfipatice)* nucleul steroid colestanic reprezentînd porțiunea hidrofobă iar cele trei funcții hidroxil și lanțul ionic secundar pe cea hidrofilă. La concentrații reduse, SB foarte solubile, realizează soluții ideale ca monomeri, iar cînd valorile 0,6—5 mmol/l sînt depășite, monomerii se autoasociază pentru a forma agregate moleculare — micele — care, prin includerea colesterolului și lecitinei sub formă de cristale lichide în agregate mixte, contribuie la solubilizarea acestor substanțe.

Fosfolipidele biliare sînt în proporție de peste 95% lecitine (fosfatidilcoline), din care mai mult de 80% posedă acid palmitic (C 16) esterificat în poziție sn-1 cu un acid gras nesaturat — oleic (C 18:1), linoleic (C18:2) sau arahidonic (C 20:4) — esterificat la poziția sn-2. Lecitina este un amfifil insolubil, în care porțiunea hidrofilă este fosforilcolina, iar cea hidrofobă constă din cele două lanțuri de acizi grași împreună cu glicerolul, capabil să se umfle în apă pentru a forma structuri bilamelare suprapuse — cristale lichide. Acestea pot încorpora un număr de molecule de colesterol solubilizîndu-le.

Colesterolul, principalul sterol al bilei (peste 98%), este sintetizat în ficat sub acțiunea 3α-hidroxil-metil-glutaril-coenzim A-reductazei (HMG-CoA-reductază) (19); el este o substanță cu proprietăți amfipatice datorate nucleului sterolic (porțiunea intensă hidrofobă) și grupării hidroxil (porțiunea hidrofilă). Insolubil în apă, colesterolul formează cristale solide monohidrate, iar în bilă este menținut în stare solubilă prin înglobare în micele mixte.

Figura 1 redă comportamentul celor trei lipide biliare principale la nivelul interfeței ulei-apă și în soluție apoasă (8).

Structurile macromoleculare, realizate de aceste substanțe apar în bilă, singure sau în mixturi, în funcție de concentrația principalului element solubilizator, reprezentat de SB, la diferite niveluri ale tractului hepato-enteral (fig. 2). În hepatocite (SB=0,1—0,3 mmol/l) complexele diluate ale celor trei categorii de lipide biliare formează vezicule unilamelare de cristale lichide, cu diametrul de 100 nm. După exocitoză într-un lumen canalicular, acestea se transformă parțial în niște structuri bilamelare — micele discoidale mixte. Pe măsură ce progresează de-a lungul sistemului ductal, apa este extrasă, încît concentrația SB ajunge la 20—50 mmol/l, ceea ce determină scindarea micelelor mixte mari în micele simple globulare mici (SB+colesterol) și micele mixte discoidale mici (SB+colesterol+lecitină). În vezicula biliară, unde funcția de concentrare aduce SB la 100—400 mmol/l, micelele simple cresc, iar cele mixte scad, rezultînd particule cu diametrul de aproximativ 5 nm. Ajunsă în duoden, bila se diluează din nou refăcînd micelele mixte discoidale, care acum coexistă cu vezicule unilamelare sau lipozomi, compuși din aceleași lipide. La nivelul ileonului, după absorbția intestinală a grăsimilor, din toate acestea rămîn numai micelele simple formate din SB, care sînt preluate printr-un mecanism activ de către enterocite, se cuplează cu albumină și HDL în sîngele portal, revenind în ficat pentru extragere și resecretare în bilă (20).

* Proprietate a unor molecule de a conține părți hidrofile și hidrofobe orientîndu-se la nivelul interfețelor ulei-apă cu porțiunea hidrofilă spre apă și cu cea hidrofobă spre ulei.

Scanned with OKEN Scanner

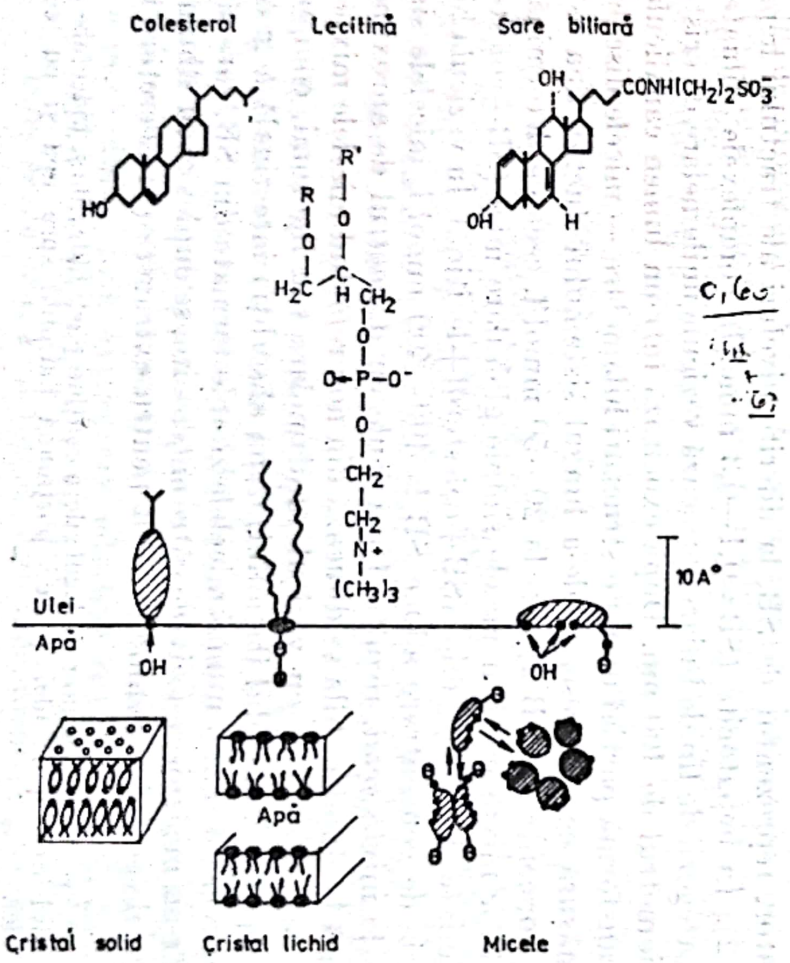


Fig. 1 — Structura şi proprietăţile fizicochimice ale celor trei lipide biliare principale (după Carey şi Leighton, 1984).

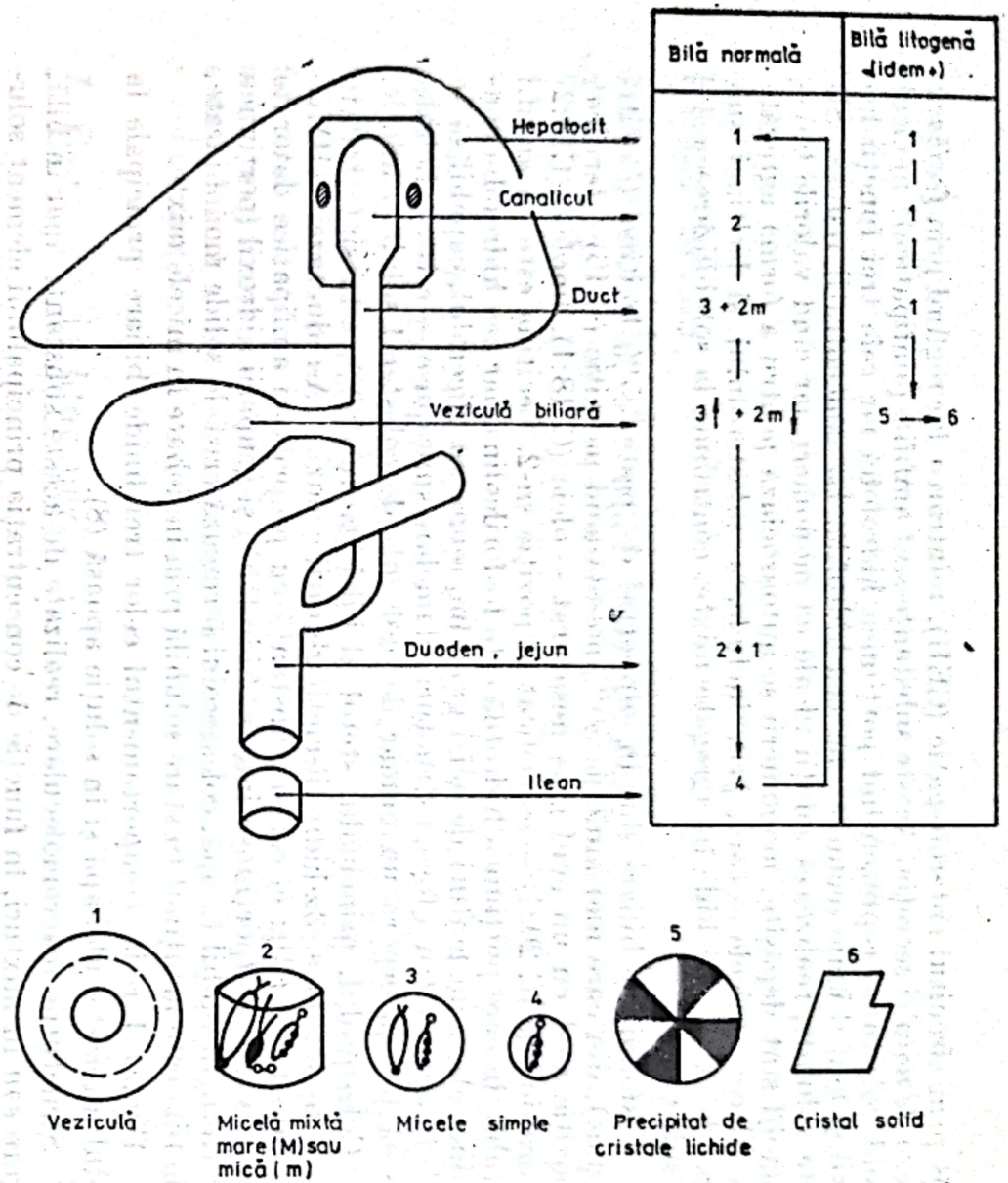


Fig. 2 — Structurile macromoleculare în etaje diferite ale tractului hepato-enteral.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.2. **Starea fizicochimică a bilei litogene** diferă de cea normală sub cîteva aspecte esenţiale. Bila sau un sistem cuaternar artificial apă-SB-lecitină-colesterol (bilă „model") pot fi reprezentate pe o diagramă corelativă triunghiulară, în care laturile corespund concentraţiilor molare procentuale ale celor trei lipide biliare. Compoziţia unui eşantion oarecare corespunde cu un punct unic, situat la intersecţia axelor trasate prin valorile respective (fig. 3 a). Aceasta poate să scadă în trei arii distincte: *a)* zona (faza) micelară, în care colesterolul este complet solubilizat şi soluţia rămîne limpede, *b)* zona labilă, unde colesterolul precipită aproape imediat, realizînd suspensii tulburi de cristale lichide şi/sau solide şi *c)* zona metastabilă (labilă), care conţine micele saturate cu colesterol (zona monofazică) sau vezicule lichid-cristaline bogate în colesterol şi micele suprasaturate (zona bifazică), unde soluţia rămîne limpede cîteva ore, după care colesterolul precipită. Compoziţia bilei provenită de la litiazici se situează totdeauna în afara fazei micelare: în zona metastabilă bifazică în cazul bilei hepatice, neconcentrată şi în cea labilă, în cazul bilei veziculare (fig. 3 b şi 3 c) (8).

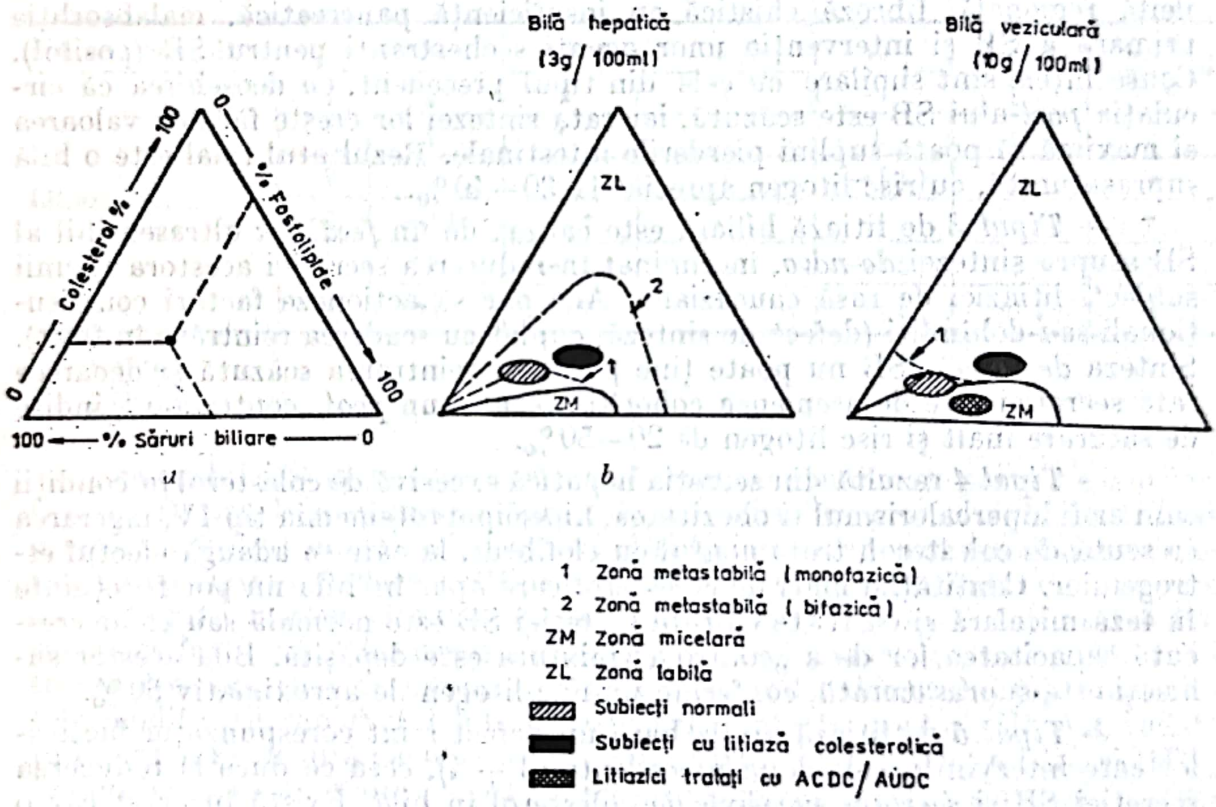


Fig. 3 — Starea fizico-chimică a bilei în funcţie de concentraţia componentelor sale lipidice.

Bila litogenă este caracterizată prin suprasaturare cu colesterol. Veziculele de lipide biliare, produse de către ficat, sînt deficitare în factori solubilizatori (SB şi lecitină), bogate în colesterol sau ambele. Din aceste motive, numai o mică parte a lor suferă transformarea micelară în canalicule, majoritatea persistînd în bila hepatică (diluată) ca vezicule de cristale lichide stabile şi precipitînd pentru a forma cristale lichide de colesterol, care se transformă în cristale microscopice de colesterol monohidrat, lecitina resolubilizîndu-se prin acţiunea SB sub formă de micele mixte (fig. 2).

1.1.3. **Geneza bilei litogene.** Litiaza biliară este considerată astăzi ca o boală a ficatului, care secretă bilă litogenă. Acest produs, suprasaturat cu colesterol, rezultă din cauze multiple, care corespund la șase tipuri fiziopatologice de litiază biliară.

— *Tipul 1* este caracterizat prin sinteză deficitară de SB, ca urmare a unor cauze diferite: deficiență ereditară de 7 α-hidroxilază, xantomatoză cerebrotendinoasă, hiperlipoproteinemie tip IIb (posibil), exces de estrogeni endogeni sau exogeni (contraceptive orale, tratament hormonal al tulburărilor de menopauză), colestază intrahepatică cronică și ciroză biliară primitivă. *Pool*-ul SB circulă normal, dar fiind redus, rata reintrării hepatice este scăzută. Deși există o corelație inversă între CEH al SB și sinteza lor *de novo*, mecanismul de *feedback* găsește centrul incapabil să racționeze. Deficitul relativ de SB determină un indice de saturare cu colesterol ridicat, rezultînd un risc litogen de 50—70%.

— *Tipul 2* corespunde pierderii excesive de SB prin tractul alimentar: ileectomie, scurtcircuitare pentru obezitate monstruoasă *(by-pass* intestinal), ileită regională, fibroză chistică cu insuficiență pancreatică, malabsorbție primară a SB și intervenția unor agenți sechestranți pentru SB (posibil). Consecințele sînt similare cu cele din tipul precedent, cu deosebirea că circulația *pool*-ului SB este scăzută, iar rata sintezei lor crește fără ca valoarea ei maximă să poată suplini pierderile intestinale. Rezultatul final este o bilă suprasaturată, cu risc litogen apreciat la 30—40%.

— *Tipul 3* de litiază biliară este cauzat de un *feedback* ultrasensibil al SB asupra sintezei *de novo*, incriminat în reducerea secreției acestora la unii subiecți litiazici de rasă caucaziană. Aici par să acționeze factori constituționali sau dobîndiți (defect de sinteză, cuplat cu scăderea reintrării în ficat). Sinteza *de novo* a SB nu poate ține pasul cu reintrarea scăzută și deoarece rata secreției este de asemenea coborîtă, rezultă un *pool* „contractat", indice de saturare înalt și risc litogen de 20—50%.

— *Tipul 4* rezultă din secreția hepatică excesivă de colesterol în condiții cum ar fi hipercalorismul și obezitatea, hiperlipoproteinemia tip IV, ingerarea crescută de colesterol, tratamentul cu clofibrat, la care se adaugă efectul estrogenilor. Cantitățile mari de colesterol care apar în bilă nu pot fi reținute în fază micelară și cu toate că rata secreției SB este normală sau chiar crescută capacitatea lor de a „controla" mixtura este depășită. Bila acestor subiecți este suprasaturată, conferind un risc litogen de aproximativ 50%.

— *Tipul 5* de litiază are la bază un defect mixt corespunzător factorilor care intervin în cele două precedente (3 + 4), ceea ce duce la reducerea secreției SB și secreția excesivă de colesterol în bilă. Există în acest caz o sinteză scăzută de SB față de o reintrare de asemenea scăzută și un indice de saturare a bilei cu colesterol foarte înalt, chiar în condițiile unei rate moderate de secreție a SB. Cauzele sînt neclare și țin probabil de factori constituționali. Acest sindrom este văzut la unele triburi de amerindieni, cu prevalență extrem de ridicată a litiazei colesterolice (70—80%) și probabil mecanismele sale răspund, într-o formă atenuată, de majoritatea cazurilor întîlnite la populațiile caucaziene, în rîndul cărora pacientul litiazic comun este normoponderal (sau ușor supraponderal) și nu suferă de boli gastrointestinale, care să ducă la malabsorbție sau pierdere de SB și nici de hepatopatii care să explice scăderea secreției acestora.

Scanned with OKEN Scanner

— *Tipul 6* este singurul generat de cauze exclusiv veziculare (litiaza extrahepatică primară): colecistită bacteriană, salmoneloze, somatostatinom, feocromocitom, vagotomie posttronculară, nutriție totală parenterală și alte sindroame stazice. Mecanismele prin care bila devine litogenă după stocare la nivelul rezervorului biliar nu sînt complet clarificate, dar se incriminează absorbția SB și a fosfolipidelor și probabil secreția de colesterol la nivelul mucoasei.

Tabelul I sintetizează cinetica CEH și secreția biliară de colesterol la persoane normale și în cele șase tipuri fiziopatologice de litiază colesterolică.

TABELUL I

GENEZA BILEI LITOGENE

		Sărurile biliare					Rata secreției de colesterol
		Rata reintrării	Rata sintezei	Dimensiunea poolului	Circulația poolului	Rata secreției	
Subiecți normali		30 g	0,5 g	3 g	10	30,5 g	0,7 g
Litiază tip:	1	↓	↓	↓	→	↓	↓
	2	↓	↑	↓	↓	↓	↓
	3	↓	→(↓)	↓	→(↓)	↓	→
	4	→(↑)	→(↑)	→(↑)	→	→(↑)	↑
	5	↓	→(↓)	↓	→(↓)	↓	↑
	6	→(↑)	→(↑)	→	→(↓)	→(↓)	→

→ Normal
↑ Crescut
↓ Scăzut

Sursa bilei litogene este, cum s-a văzut, în cea mai mare parte a cazurilor, ficatul. Totuși, la menținerea stării sale fizicochimice precipitante contribuie o serie de factori intestinali, plasmatici și biliari. Tranzitul intestinal accelerat inhibă sinteza *de novo* a SB prin reciclarea rapidă a *pool*-ului ca urmare a aducerii SB cu promptitudine la sediile ideale ale absorbției. Activitatea florei colice favorizează formarea și absorbția SB secundare, ceea ce crește reintrarea deoxicolatului în dauna colatului și chenodeoxicolatului (9). Consecințele modificării raportului între aceste substanțe în *pool*-ul SB sînt redate în figura 4. Pe de altă parte creșterea concentrației plasmatice a LDL și HDL, lipoproteine recunoscute de către receptorii membranelor sinusoidale, furnizează ficatului o cantitate mai mare de colesterol liber pentru sinteza SB și mai ales pentru secreția biliară de colesterol. Vezicula biliară răspunde la depozitarea bilei litogene prin scăderea contractilității și prin hipersecreție de mucus (17), ambele fenomene declanșate de creșterea sintezei locale de prostaglandine și implicate, cum se va vedea, în dezvoltarea litiazei. Staza biliară apare după vagotomie tronculară (24) și în ultimul trimestru al sarcinii (5), stări asociate cu litiaza colesterolică.

1.1.4. **Nuclearea, precipitarea și cristalizarea.** Bila litogenă nuclează de 5 ori mai repede decît cea nelitogenă cu saturație colesterolică similară, ceea ce sugerează prezența unor agenți nucleatori sau scăderea factorilor care se-

Scanned with OKEN Scanner

opun acestui fenomen. Se consideră că gelul de mucină, principalul nucleator, acționează ca suprafață epitactică scăzînd energia de nucleare și accentuînd procesul prin încetinirea mișcărilor moleculare datorită vîscozității sale. Staza biliară generează pe de o parte bilă litogenă (prin concentrare și prin reducerea CEH al SB), iar pe de alta favorizează nuclearea și precipitarea. Activitatea motoare în perioadele digestive sau interdigestive (asociată cu complexele miolectrice migratoare), se comportă ca un „gunoier", care

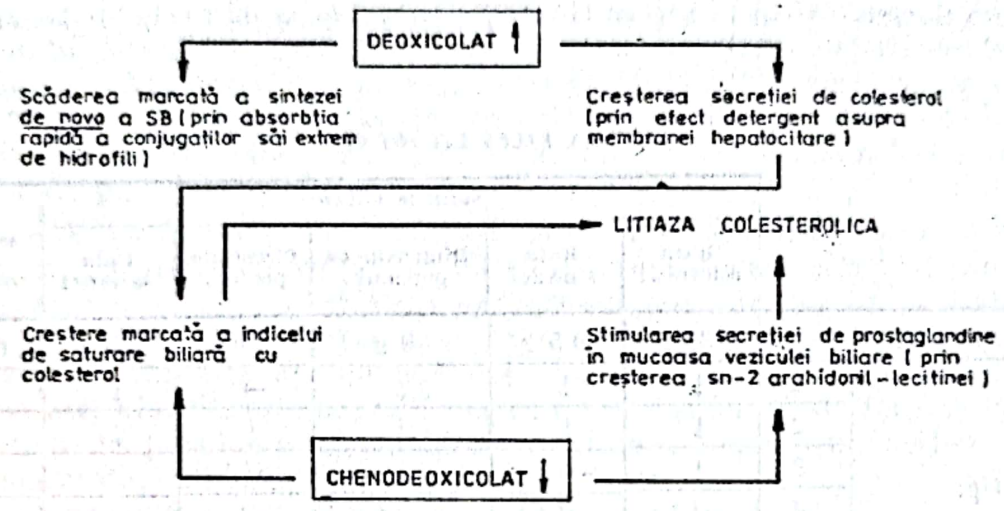


Fig. 4 — Rolul intestinului în litogeneză.

îndepărtează mucusul, resturile celulare și flora microbiană din căile biliare, opunîndu-se astfel generării calculilor.

Studiile experimentale pe animale au arătat că precipitatele biliare inițial sînt cristale lichide de lecitină și colesterol (nucleare omogenă). După formarea acestora apare o tranziție spre cristale microscopice de colesterol monohidrat, pe care precipită în continuare colesterolul molecular din micelele mixte sau din veziculele lichid-cristaline (nucleare eterogenă). Se pare că același gen de mucină furnizează structura tridimensională pentru a suporta cristalele lichide în etapa de tranziție, comportîndu-se în același timp ca și „capcane" pentru aceste precipitate, împiedicînd eliminarea lor în timpul contracției veziculare.

1.1.5. **Formarea și creșterea calculilor.** Calculii de colesterol sînt formați dintr-un număr imens de cristale și probabil sînt rezultatul unor procese nucleative multiple simultane, idee care este sugerată de dimensiunile lor aproximativ egale. Litogeneza umană pare să corespundă organizării cristalelor de colesterol monohidrat în jurul unui substrat amorf (pigmentar, glicoproteic etc.), care ocupă centrul concrețiunii. Creșterea calculilor se realizează prin trei mecanisme: augmentarea cristalelor în strat bidimensional, agregarea acestora sau asamblarea amorfă a unor fragmente cristaline. În apropierea „miezului" plăcile cristaline sînt orientate multidirecționale, în timp ce cristalele mai periferice se orientează, în mare, perpendicular pe suprafață, existînd, de obicei, sfere concentrice cu orientări axiale diferite, separate de altele cu conținut pigmentar și/sau calcic. Aspectul ar putea să corespundă fenomenului lui Lisegang, termen mineralogic care descrie pre-

Scanned with OKEN Scanner

cipitarea periodică a cristalelor în geluri, dar mai probabil este vorba de creşterea neuniformă a calculilor în condiţiile fluctuaţiilor în compoziţia bilei. Se admite că în dezvoltarea litiazei macroscopice pot interveni perioade spontane de stagnare şi chiar de redizolvare a calculilor sub acţiunea unor factori, care odată cunoscuţi ar putea sugera căi noi de acţiune terapeutică.

1.2. Formarea calculilor pigmentari

Toţi calculii pigmentari conţin bilirubinat de calciu şi, în completare, substanţe înrudite, ca şi componente majore, sau minerale. Tabelul II prezintă cîţiva parametri care caracterizează cele două varietăţi de calculi pigmentari: bruni şi negri (31).

TABELUL I

COMPOZIŢIA ŞI STRUCTURA CALCULILOR PIGMENTARI

Criteriul		Calculi pigmentari	
		Bruni	Negri
Compoziţie (% greutate uscată)	Bilirubinat de calciu	60	40
	Palmitat de calciu	15	Rar
	Fosfat de calciu	Absent	9
	Carbonat de calciu	Rar	6
	Colesterol	15	2
	Săruri biliare	2	2
	Nedeterminate	10	30
Morfologie		Laminaţi, friabili	Amorfi (50%) sau cristalini. Suprafaţă neagră, interior brun
Radiodensitate		Transparenţi	Opaci (50%)

Conform ipotezei clasice a lui Maki, calculii bruni rezultă prin hidroliza bilirubinei conjugate sub influenţa β-glicuronidazei bacteriene. Cum infecţia biliară, prezentă la aproape toate cazurile, nu pare să fie un fenomen iniţial, este mai probabil că staza în arborele biliar, rezultată din tulburările de motilitate, permite enzimelor hidrolitice din ficat, sucul pancreatic, canalele ductale şi bacterii să hidrolizeze deopotrivă bilirubina conjugată şi lecitinele biliare, ceea ce va duce la creşterea concentraţiei bilirubinei IX α şi probabil a celei monoconjugate. Hidroliza lecitinei va scădea capacitatea micelelor mixte de SB şi fosfolipid remanente să solubilizeze colesterolul. Astfel, acesta va precipita împreună cu bilirubinatul de calciu şi acizii graşi, pe un schelet glicoprotidic (32).

Calculii negri iau naştere, spre deosebire de cei bruni, care pot apărea şi în căile biliare intra- şi extrahepatice, numai în vezicula biliară, deci sub acţiunea unor factori locali, probabil în micromediul strict juxtaparietal. Secreţia de glicoproteine pare să fie importantă pentru că mucina poate lega calciul şi bilirubinatul furnizînd un „schelet" pentru precipitarea fosfaţilor şi carbonaţilor de calciu. Această varietate de litiază pigmentară apare mai ales la vîrstnici şi la subiecţi cu boli însoţite de hemoliză cronică (80%) sau în ciroza

Scanned with OKEN Scanner

hepatică (30—38%). În stările hemolitice un rol hotărîtor are cu siguranță creșterea de pînă la 10 ori a concentrației bilirubinei și a conjugaților săi încă în bila ductală. Bilirubina IX α este menținută solubilizată de SB și concentrația ionilor de hidrogen (H^+). Întrucît pH-ul bilei umane scade la nivelul rezervorului biliar, limita solubilității bilirubinei poate fi depășită, favorizîndu-se precipitarea bilirubinatului de calciu. Staza biliară a vîrstnicilor și *pool*-ul redus al SB la cirotici joacă un rol favorizant în geneza calculilor negri sau de polibilirubinat (7).

2. Tablou clinic

Tabloul clinic al litiazei biliare este prea bine cunoscut pentru a fi detaliat aici. Schema din figura 5 sintetizează aspectele sale cele mai caracteristice.

3. Valoarea tehnicilor recente de explorare în diagnosticul litiazei biliare

Radiografia simplă abdominală evidențiază 10—30% din calculii biliari, care sînt radioopaci din cauza sărurilor de calciu care îi impregnează, majoritatea lor fiind de tip pigmentar. Atunci cînd colecistograma orală este pozitivă, 95% din calculii radiotransparenți pot fi vizualizați, ceea ce face ca metoda să fie încă cea mai potrivită pentru diagnosticul litiazei la un bolnav cu simptomatologie dispeptică recurentă. Contrar opiniei curente, la 10% dintre bolnavii la care vezicula nu se opacifiază și la 60% din cazurile cu imagine slabă, o a doua colecistogramă reușește, ceea ce nu ne obligă să recurgem imediat la colangiografia intravenoasă sau la explorarea sonografică. Colangiografia endovenoasă, creditată cu valoare pentru descoperirea litiazei coledociene, realizează imagini optime în ceva mai mult de 50% din cazuri și chiar atunci eroarea în diagnosticul acestei localizări este de 40%. Acesteprocente sînt sensibil ameliorate de introducerea opacifiantelor de generație recentă — iotroxamidolul și iodoxamida — capabile să realizeze concentrații biliare ceva mai ridicate (34).

Tehnicile de explorare cu substanțe de contrast au evoluat spre înlocuirea metodelor bazate pe excreție și/sau concentrare cu altele, în care agentul opacifiant este injectat direct în arborele biliar. În rîndul acestora se înscriu metodele de colangiografie endoscopică retrogradă, percutană transhepatică, transjugulară, laparoscopică, prin tub T (postoperatorie) și altele. Dezvoltarea în ultima decadă a noilor fibroduodenoscoape controlabile, care permit canularea facilă a ampulei lui Vater, a făcut din colangio(pancreato)grafia endoscopică retrogradă metoda de elecție pentru diagnosticul litiazei biliare la bolnavi anteriori colecistectomizați. Avantajul recunoașterii corecte a litiazei coledociene în 90% din cazuri este dublat de posibilitatea îndepărtării calculilor prin sfincterectomie oddiană. Colangiografia percutană transhepatică reușește în mîini experimentate și cu instrumentar adecvat (acul Chiba) la 99% din bolnavii cu canale biliare dilatate și numai la 70% din cei fără stază. Metoda este preferată la subiecți icterici, cînd ultrasonografia a evidențiat ectazii ductale și permite în plus drenajul biliar preoperator (15).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 5 — Aspecte clinico-evolutive ale litiazei biliare.

Scintigrafia biliară, care se efectuează astăzi prin gamaemițători cu timp de înjumătățire scurt și rapidă concentrare biliară (acid acetanilid-iminodiacetic sau derivați ai săi marcați cu Tc 99-m), este deopotrivă o metodă de explorare morfologică și funcțională a arborelui biliar. După injectarea intravenoasă de 5—10 mCi ficatul se vizualizează imediat și preparatul trece masiv în bilă, permițînd evidențierea canalului biliar principal, a colecistului și duodenului, într-o oră de la administrare. Lipsa colecistogramei izotopice la 2 sau 4 ore indică aproape sigur obstrucția calculoasă a cisticului.Metoda are căutatul avantaj al fiabilității, chiar în cazuri cu icter accentuat (bilirubinemie peste 15 mg/100 ml).

Ecografia a devenit metoda cea mai utilă în explorarea arborelui biliar la bolnavii cu litiază. Acuratețea diagnosticului sonografic este de 98% pentru ambele tipuri de calculi, cu rezutlate superioare față de colecistografia orală pentru litiaza veziculară și avantajul explorării veziculei nefuncționale (34) Rezultatele cele mai bune sînt obținute în litiaza solitară sau cu calculi multipli mari, cu cele mai multe rezultate fals negative în cazul colecistului umplut cu calculi mici. Ecografia este superioară colangiografiei endovenoase în descoperirea litiazei coledociene și reprezintă metoda cea mai bună pentru evidențierea calculilor situați în căile biliare intrahepatice (4). Dar avantajul principal al metodei rămîne cu siguranță privirea globală, pe care o poate realiza asupra organelor din etajul abdominal supramezocolic.

Coledocoscopia, inițiată cu instrumentar rigid angulat, a fost introdusă pentru a completa explorarea manuală și colangiografică intraoperatorie a căii biliare principale, cînd de regulă permite în 10% din cazuri descoperirea unor calculi ignorați. Fibrocoledocoscopia se dezvoltă astăzi ca o metodă de vizualizare transluminală completă nesîngerîndă.

4. Tratamentul actual al litiazei biliare

4.1. Tratamentul litolitic cu acizi biliari

Această metodă de tratament medical, adresată calculilor colesterolici, denumită relativ impropriu chenoterapie, a fost introdusă în anul 1972 prin acidul chenodeoxicolic (ACDC) și completată trei ani mai tîrziu prin epimerul său 7β, izolat inițial din bila ursului japonez cu guler alb — acidul ursodeoxicolic (AUDC) (figura 6). Administrate pe cale orală, aceste substanțe sînt aproape complet absorbite în intestin, suferă conjugare cu glicocolul și taurina la nivelul hepatocitului și se secretă în bilă. Majoritatea conjugaților intră în CEH iar o mică parte sînt deconjugați în colon și se transformă sub acțiunea florei microbiene în acid litocolic și 7-cetolitocolic. Primul este reabsorbit și sulfatat de către ficat, intrînd în compoziția bilei (4,5% în cursul tratamentului cu ACDC, mai puțin prin AUDC), cel din urmă se elimină prin fecale sau este recircuitat pentru a fi transformat în ACDC sau AUDC. În cursul chenoterapiei *pool*-ul biliar se modifică substanțial, acizii biliari administrați crescîndu-i concentrația în bilă: ACDC de la 33% la 70—95% iar AUDC de la 1% la 50%, de regulă în medie după 12 zile de tratament (13).

Cînd concentrația optimă a acizilor biliari este atinsă se observă o scădere drastică a indicelui de saturație cu colesterol, starea fizicochimică a bilei

Scanned with OKEN Scanner

litiazicilor corespunzînd zonei micelare (fig. 3c), condiție care asigură dizolvarea calculilor colesterolici. Mecanismele prin care aceste substanțe acționează în acest sens sînt incomplet cunoscute dar se pare că ACDC scade sinteza colesterolului prin inhibarea HCM—CoA—reductazei (19) și de asemenea secreția biliară de colesterol prin diminuarea absorbției sale intestinale normalizînd în același timp biochimia lecitinei biliare, efecte la care AUDC adaugă scăderea transportului de colesterol spre polul biliar al hepatocitului (2)

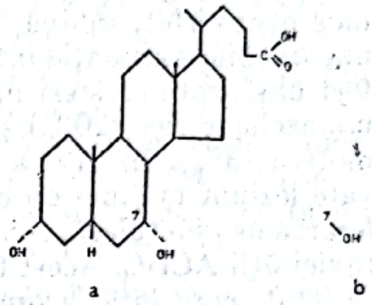


Fig. 6 — Acidul chenodeoxicolic (a) și ursodeoxicolie (b).

Rezultatele tratamentului litolitic* cu acizi biliari oscilează între optimism și rezervă. Cele înregistrate în două studii multicentrice controlate, unul american (26) și celălalt japonez (30), sînt redate în tabelul III. Rezultatele slabe ale celui dintîi au fost ulterior atribuite dozelor insuficiente. Cu doza optimă de 15 mg/kg/24 h (20 mg/kg/24 h la obezi, care au secreție biliară de colesterol crescută) ACDC (Chenodiol, Chenodex^{R}, Chenar^{R}) administrată

TABELUL III

REZULTATELE ȘI EFECTELE SECUNDARE ALE TRATAMENTULUI LITOLITIC CU ACIZI BILIARI

Substanța	Posologie (mg/24 h)	Număr de cazuri	Cazuri cu calculi dizolvați (%)	Fenomene de hepatotoxicitate (%)	Diaree (%)
ACDC (26)	750	305*	13,5	3,0	40
	375	306*	5,2	0,4	20
	Placebo	305*	0,8	0 4	—
AUDC (30)	600	29	34	0	0
	150	23	17	0	0
	Placebo	20	1	0	0

* 15,6% excluderi pentru lipsă de complianță

timp de 2 ani s-au obținut disoluții calculoase în proporție de 20—30% (22). Se pare că rezultatele depind și de alți factori (sex, vîrstă, colesterolemie) și îndeosebi de talia calculilor: cei sub 10 mm se dizolvă în 75% din cazuri în 6—12 luni, cei între 10—20 mm necesită 1—3 ani de tratament și succesele nu ating decît 50%; în sfîrșit calculii mai mari de 20 mm nu dispar decît cu totul excepțional (13). Dozele optime de AUDC sînt cuprinse între 8—12 mg/kg/24 h, succesele depline înregistrate fiind de 20—40% în general și de 75% pentru calculii mai mici de 5 mm (2,13). Cei doi acizi biliari par să fie echipo-

* Aici, ca și în literatură, criteriul succesului este dispariția totală a calculilor prin dizolvare. Scăderea volumului lor nu satisface exigența terapeutică, fiind chiar potențial periculoasă prin favorizarea migrării în căile biliare.

tenți la doze egale, avantajele înclinînd în favoarea AUDC, care, deși mai costisitor, asigură o disoluție mai rapidă la doze ceva mai mici, pe lîngă o toleranță net superioară. Beneficiile suplimentare pe care le-ar putea aduce asocierea ACDC—AUDC sînt încă subiect de cercetare.

Reacțiile adverse apar aproape exclusiv după utilizarea ACDC. Diareea precoce, moderată, care dispare spontan sau la reducerea temporară a dozelor, apare în 40—50% din cazuri; ea este severă, necesitînd suspendarea curei, în alte 10—20%. Simptomul se datorează slabei solubilități a ACDC, care, rămas neabsorbit, inhibă în colon absorbția apei și a electroliților, inducînd uneori chiar exsudația intestinală (26). În studiul comparativ din SUA (26) au fost observate creșteri moderate și de la sine trecătoare ale activității transaminazelor serice (20%) și uneori tratamentul a trebuit întrerupt din astfel de motive (3%). În cîteva din cele 103 biopsii hepatice efectuate au fost observate leziuni minime de colestază, care, corelate cu inflamația, fibroza și proliferarea neoductulară, constatate mai frecvent la animale, pun problema hepatotoxicității ACDC. Acest tip de reacții adverse par să fie date de acidul litocolic sulfatat, care însă la om nu atinge niveluri prea ridicate (23). În cursul tratamentului cu ACDC au fost observate scăderi ale nivelului trigliceridelor plasmatice și creșteri ale colesterolemiei, cu 10% în 85% din cazuri și peste valorile normale în 20% din cazuri (risc aterogen) (26). Reacțiile adverse lipsesc sau sînt neglijabile în cazul utilizării AUDC.

Care pacienți cu litiază colesterolică trebuie selecționați pentru acest fel de tratament? Deși indicațiile nu sînt încă ferme, tabelul IV încearcă să ofere un răspuns la această întrebare (13, 27). O problemă oarecum delicată este de a ne asigura că litiaza pacientului care urmează să fie tratat este pur colesterolică. La populațiile caucaziene 75% din calculii biliari sînt colesterolici și 80% dintre aceștia sînt puri (25), dar pe de altă parte 15% din calculii radiotransparenți sînt pigmentari, ceea ce înseamnă că unul din 6 bolnavi

TABELUL IV

INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU CHENOTERAPIE

Indicații pe criterii privind*:			Contraindicații
Bolnavul	Litiaza (calculi):	Vezicula biliară	
— Boală oligosimptomatică (durere rară și/sau puțin intensă) — Normoponderal — Colesterolemia la limita superioară a normalului — Cu contraindicație sau risc chirurgical (vîrstă, boli asociate) — Femei fertile asigurate contra concepției (sterile) — Complianță asigurată pentru cel puțin 2 ani — Preferința pacientului	— Radiotransparenți (verosimil nepigmentari) — Multipli — Flotanți — Mai mici de 15—20 mm	— Funcțională (aspect rezultat din colecistografia orală)	— Simptome biliare majore — Hepatopatii — Icter — Diaree — Litiază pigmentară — Litiază coledociană** — Graviditate

* Se apreciază că 30% dintre litiazici se pretează la acest tratament.
** Sînt cunoscute cazuri de dizolvare a calculilor și la acest sediu.

Scanned with OKEN Scanner

selecționați pe criteriul radiologic se tratează degeaba. Un criteriu ar fi determinarea saturării bilei cu colesterol la începutul tratamentului (lipsa saturării indică aproape univoc faptul că litiaza este pigmentară) și pe parcursul curei (27).

Odată decizia luată, se impun cîteva reguli pe parcursul tratamentului. Dozele terapeutice (vezi mai sus) vor fi administrate în trei prize echidistante sau în una singură seara. Modalitatea din urmă este acceptabilă, dacă se poate asigura o limitare dietetică a ingestiei de colesterol (< 100 mg/24 h). Se recomandă efectuarea examinării ecografice sau cel puțin radiologice, la intervale de 3—6 luni, pentru a controla eficiența tratamentului litolitic și a stabili eventual momentul încetării curei (13) După unii autori acest moment este stabilit numai dacă două colecistograme orale, efectuate la interval de 3 luni, arată lipsa imaginilor de calculi (28). De menționat că tratamentul cu acizi biliari nu modifică simptomatologia dispeptică a litiazicilor, încît aceasta nu se poate constitui într-un criteriu de apreciere clinică a beneficiului.

Efectul farmacologic al acizilor biliari încetează în medie la 14 zile de la întreruperea administrării lor, recidivele litiazice cifrîndu-se la 40—50% după 2 ani, 60% după 3 ani și probabil 100% după 5 ani (12). Acest defect fundamental al chenoterapiei poate fi limitat prin slăbire, dietă hipocolesterolică bogată în fibre (20—30 g/24 h) și săracă în dulciuri rafinate, evitarea medicamentelor care cresc risul recurențelor (hormoni sexuali, colestiramină, clofibrat) și poate prin administrarea unei doze mici de ACDC sau AUDC seara (27). Mai probabil, însă, atitudinea preferabilă este să se efectueze o supraveghere ecografică de postcură, cu reluarea tratamentului în caz de recidivă calculoasă. În aproximaiv 7—10% din cazurile tratate cu AUDC, calculii colesterolici cîștigă un înveliș calcic devenind, pe cît se pare, rezistenți la dizoluție (1).

4.2. Alte medicamente creditate cu potențial litolitic

Sînt redate, împreună cu mecanismul posibil de acțiune, în tabelul V (13). Toate acestea au rămas în afara utilizării clinice în acest scop fie din lipsă de concordanță între premise și realitatea terapeutică, fie pentru că etapa experimentală nu a fost depășită. De menționat că în cazul litiazei colesterolice tip 6, cu mecanism litogen vezicular, antiinflamatoarele nesteroidiene (acidul acetilsalicilic, indometacina) pot împiedica hipersecreția de mucină și formarea

TABELUL V

ALTE SUBSTANȚE CU POTENȚIAL LITOLITIC

Substanța	Efecte farmacologice posibile în raport cu litiaza
Fenobarbital	Creșterea sintezei acizilor biliari, potențarea acțiunii acidului ursodeoxicolic (?)
Coleretice (florantironă, eter dihidroxibutilic)	Scăderea saturației biliare cu colesterol
Lecitina și precursorii săi (glicerofosfat)	Idem
Betasitosterol	Inhibarea competitivă a absorbției intestinale de colesterol

Scanned with OKEN Scanner

gelurilor, chiar dacă bila este suprasaturată, prin capacitatea lor de a inhiba ciclooxigenaza.

O mențiune deosebită merită poate mixtura de monoterpene vegetale comercializată sub numele de Rowachol[R]. Constituentul său major — mentolul — poate inhiba HMG-CoA-reductaza. În Marea Britanie preparatul este utilizat în doză cotidiană de 3 capsule, echivalentă la 10—15 picături, în combinație cu doze reduse de ACDC (10).

4.3. Locul colecistectomiei în tratamentul actual al litiazei biliare

Colecistectomia este metoda terapeutică de elecție în litiaza biliară simptomatică sau complicată. Indicațiile sale sînt bine cunoscute: colecistita acută litiazică, perforația biliară, hemobilia, fistula biliară, litiaza coledociană, calculii radioopaci într-o veziculă nefuncțională, litiaza asociată cu suferință hepatică și/sau pancreatică sau cu neoplasm vezicular etc. (6). Probleme încă în dezbatere privesc colecistectomia profilactică și decizia chirurgicală în fața unor cazuri care ar putea beneficia eventual de terapie litolitică.

Să știe că în jur de 50% din calculii biliari rămîn asimptomatici toată viața, fiind descoperiți ca o surpriză la necropsie. Trebuie oare tratată chirurgical litiaza asimptomatică? Răspunsul depinde de poziția pe care ne situăm cu privire la controversata chestiune a evoluției naturale a bolii. După Grach și Ransohoff (14), care au studiat prospectiv 123 cazuri timp de 20 de ani, numai 13% din bolnavi au avut colici biliare, iar riscul față de complicații ar fi fost de 10% în primii 5 ani de evoluție, 15% după 10 ani și 18% între 15—20 ani. Pentru Bell și colab. (3) jumătate din litiazici necesită colecistectomie în interval de 20 de ani și un sfert o fac pentru complicații severe. Indiferent care este statistica pe care o acceptăm, este evident că nu dispunem de metode pentru a prevedea cursul bolii și trebuie să avem în vedere că ablația veziculei calculoase, sediul litogenezei și rezervorul de calculi, este o intervenție terapeutică definitivă pentru un bolnav litiazic (25) și cea mai profitabilă la un subiect simptomatic cu stare generală bună la care mortalitatea este sub 0,4% cu numai 6,9% complicații chirurgicale (27).

Alegerea între colecistectomie și tratamentul litolitic nu se pune decît pentru calculii colesterolici. Lăsînd la o parte costul ridicat al celui din urmă (în jur de 1300 dolari SUA pe an) tabelul VI indică avantajul metodei chirurgicale. Față de acestea, la care se adaugă evitarea riscului cancerului vezicu-

TABELUL VI

COMPARAȚIE ÎNTRE LITOLIZĂ ȘI COLECISTECTOMIE ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI BILIARE

Criteriul	Tratament litolitic	Colecistectomie
Bolnavi selecționabili (%)	30	90
Dispariția calculilor (%)	20—75	100
Efect asupra simptomelor (%)	0 (?)	95
Durata tratamentului	2 ani	4 săptămini
Recidive după 5 ani (%)	50—70	0 (?)
Disponibilitate	Redusă	Facilă

Scanned with OKEN Scanner

lar, inconvenientele sindromului postcolecistectomie (sub 10%) şi al creşterii riscului faţă de neoplasmul colonului drept (datorită creşterii în fecale a acizilor biliari secundari), care poate fi rezonabil limitat prin dietă bogată în fibre, par acceptabile (18).

Rezumînd aspectele terapeutice vom spune că în mare orientarea actuală în faţa unui caz cu litiază biliară comună ar putea fi cea figurată pe matricea multidecizională din tabelul VII.

TABELUL VII

CRITERII DE DECIZII TERAPEUTICE ÎN LITIAZA BILIARĂ

		Litiază biliară		
		Silenţioasă	Oligosimptomatică	Simptomatică şi complicată
Atitudine	Expectativă	Da	Nu	Nu
	Tratament litolitic*	Poate	Da	Nu
	Tratament chirurgical	Nu	Poate	Da

* Exclusiv pentru litiaza colesterolică

4.4. Tratamentul neoperator al litiazei coledociene

Cazurile de litiază coledociană erau pînă nu demult adresate invariabil chirurgului. Recent au fost propuse alternative neinvazive sau mai puţin invazive pentru a dizolva sau extrage calculii cu această localizare.

O minoritate din bolnavii trataţi cu acizi biliari pentru litiază veziculară pierd prin dizolvare şi calculii coledocieni coexistenţi. Se pare că administrarea ACDC are acest efect şi la bolnavii colecistectomizaţi (29). Calculii colesterolici din calea biliară principală pot fi dizolvaţi, fragmentaţi şi „spălaţi" cu ajutorul unor substanţe cum ar fi monooctanionul (16) sau trigliceridele cu lanţ mediu (33) infuzate în soluţii heparinizate prin cateter nazobiliar plasat endoscopic sau inserat cu ocazia unei colangiografii percutane transhepatice. Coledocofibroscopul prevăzut cu laser permite astăzi litotriţia, urmată de extragerea sau transferarea în duoden a fragmentelor calculoase (21).

Bibliografie

1. BATESON M.C., BOUCHIER I.A.D., TRASH D.B. — Calcification of Radiolucent Gallstones During Treatment with Ursodeoxycholic Acid, Brit. Med. J., 1981, 283, 645—646.
2. BACHRACH W.H., HOFMANN A.F. — Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Cholesterol Cholelitiasis, Dig. Dis. Sci., 1982, 27, 757—761, 833—856.
3. BELL G.D. — Gallstones, Med. International, 1982, 1, 694—699.
4. BISMUTH H., CASTAING D. — L'échographie préopératoire dans la chirurgie hépato-biliaire, Ann. Gastroenterol. Hepatol., 1984, 20, 221—223.
5. BRAVERMAN D.S., JOHNSON M.L., KERN F. — Effects of Pregnancy and Contraceptive Steroids on Gall-Baldder Function, N. Engl. J. Med., 1980, 302, 362—364.
6. BULIGESCU L., RIBET A. — Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului, vol. II, Edit. Medicală, Bucureşti, 1981.
7. BURNETT W., DWYER K.R., KENNARD K.H. — Black Pigment of Polybilirubinate Gallstones: Composition and Formation, Ann. Surg., 1981, 193, 331—333.
8. CAREY M.C., LEIGHTON L.S. — Formation of Cholesterol Gallstones, în: Textbook of Gastroenterology, (Bouchier I.A.D. red.), Ballière, Tindall and Cox Lt., London, 1984, 1 389—1 399.

Scanned with OKEN Scanner

9. CARULI N., DE LEON P.M., LORIA P. și colab. — Effect of the Selective Expansion of Cholic Acid Pool on Bile Lipid Composition, Gastroenterol., 1981, 81, 539—546.
10. ELLIS W.R., BELL G.D., MIDDLETON B., WHITE D.A. — Adjuvant to Bile Acid Treatment for Gallstone Dissolution: Low Dose Chenodeoxycholic Acid Combined with a Terpene Preparation, Brit. Med. J., 1981, 282, 611.
11. ERLINGER S. — Secretion of the Bile, în: Diseases of the Liver (Schiff L., Schiff E.R. red.), 5th edition, Lippincott Co., Philadelphia, 1982, 93—118.
12. ERLINGER S. — La récidive des calculs biliaires après dissolution médicale: que faire en 1983?, Gastroenterol. Clin. Biol., 1983, 7, 603—604.
13. ERLINGER S. — Médicaments des voies biliaires, Sem. Hôp. (Paris), 60, 1984, 2 679—2 687.
14. GRACH W.A., RANOSHOFF D.F. — The Natural History of Silent Gallstone. The Innocent Gallstone is not a Myth, Gastroenterol., 80, 1981, 1 161.
15. HOLZBACH R.T. — Procedures Used in the Investigation of Liver Disease, în: Clinical Gastroenterology, (Farmer C. red.), Raven Press, New York, 1983, 91—104.
16. JARRET L.N., BALFOUR T.W., BELL G.D. și colab. — Intraductal Infusion of Mono-Octanion, Lancet, 1981, 1, 68—70.
17. LEE S.P., LA MONT T., CAREY M.C. — Role of Gall-Blader Mucus Hypersecretion in the Evaluation of Cholesterol Gallstones, J. Clin. Invest., 1981, 67, 1 712—1 723.
18. LINOS D.A., BEARD C.M., FALLON W.M. și colab. — Cholecistectomy and Carcinoma of the Colon, Lancet, 1981, 2, 379—381.
19. MATON P.N., ELLIS H.J., HIGGINS M.P.J., DOWLING M.R. — Hepatic HMG-CoA-Reducase in Human Cholelithiasis. Effects of Chenodeoxycholic and Ursodeoxycholic Acids, Europ. J. Clin. Invest., 1980, 10, 325—332.
20. MAZER N.A., CAREY M.C. — Quasielastic Light Scattering Studies on Aqueous Biliary Lipid System, Biochemistry, 1983, 22, 426—442.
21. ORII Y., NAKAHARA A., TAKASE Y. și colab. — Choledocolithotomy by Yag Laser with a Choledocofiberscope, Surgery, 90, 1981, 120—122.
22. PALMER R.H., CAREY M.C. — An Oprimistic View on the National Cooperative Gallstone Study, Nre Engl. J. Med., 1982, 306, 1 171—1 174.
23. PHILLIPS M.J., FISCHER R.L., ANDERSON D.W. și colab. — Ultrastructural Evidence of Intrahepatic Cholestasis before and after Chenodexycholic Acid Therapy in Patients with Cholelithiasis, Hepatology, 1983, 3, 209—220.
24. PITT H.A., DOTY J.E., ROSLYN J.J., DEN BESTEN L. — The Role of Altered Extra-Hepatic Billiary Function in the Pathogenesis of Gallstones after Vagotomy, Surgery, 1981, 90, 418—425.
25. POMIER-LAYARGUES G. — Le traitement médical de la lithiase biliaire cholesterolique, Union Méd. Canada, 1984, 113, 1 003—1 005.
26. SCHOENFIELD L.J., LACHIN J.M. — Chenodiol (Chenodeoxycholic Acid) for Dissolution of Gallstone. A Controlled Trial of Efficacy and Safety, Ann. Int. Med., 1981, 95, 257—282.
27. SHERLOCK S. — Update on Gallstones, în: Intrahepatic Calculi, A.R. Liss Inc., New York, 1984, 1—15.
28. SOMERVILLE K.W., ROSE D.H., BELL D.G. și colab. — Gallstone Dissolution and Recurence: Are We Being Misled?, Brit. Med. J., 1982, 284, 1 295—1 297.
29. SONNENSTIEN M., SIEGEL J.H., ROSENTHAL S.W. și colab. — Recurrent Choledocolithiasis Following Cholecistectomy, Sphincterotomy and Choledocoduodenostomy. Successful Treatment with Chenodeoxycholic Acid, Amer. J. Med., 69, 1980, 163—166.
30. *** — Tokyo Cooperative Gallstone Study Group — Efficacy and Indication of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Dissolving Gallstones, Gastroenterol., 1980, 78, 542—548.
31. TROTMAN B.W., SOLOWAY R.D. — Pigment Gallstone Disease, Hepatology, 1982, 2, 879—884.
32. TROTMAN B.W. — Formation of Pigment Gallstone, în: Textbook of Gastroenterology (Bouchier I.A.D. red.), Ballière, Tindall and Cox Ltd., London, 1984, 1 400—1 403.
33. URIBE M., USCANGA L., FARCA S. și colab. — Dissolution of Cholesterol Ductal Stones in the Biliary Tree with Medium-Chain Glycerides, Dig. Dis. Sci., 1981, 26, 333—340.
34. WATTS J.M.K., TOOULI J. — Cholecystitis and Choledocolithiasis, în: Textbook of Gastroenterology (Bouchier I.A.D., red.), Ballière, Tindall and Cox Ltd., London, 1984, 1 407—1 424.

Scanned with OKEN Scanner

probleme de hematologie

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii monoclonali. Importanță biologică și aplicații în patologie

ȘT. BERCEANU • STELA ROMAN

A. Definiție și delimitarea problematicii actuale

Anticorpii monoclonali (Ac.m.) sînt imunoglobuline sintetizate de către o singură linie celulară imună (clonă imunologică), care reacționează specific cu un singur antigen, care a acționat în prealabil pentru producerea lor. După mai multe tatonări, producerea lor în laboratoare ultraspecializate este posibilă în cantități mari pentru o gamă întreagă de antigene celulare sau umorale proteinice.

Importanța lor actuală constă în a preciza structuri antigenice, în special din membranele celulare, care condiționează în procesele de interreacții celulare fenomenele de proliferare și diferențiere, cît și de secreții de mediatori celulari. În cele ce urmează ne vom ocupa de folosirea Ac.m. în determinarea tipurilor celulare, care participă la răspunsul imun, precum și al celulelor hematopoietice în diferite faze de diferențiere. Se va trata de asemenea folosirea Ac.m. pentru diagnosticul celulelor malignizate pentru diverse linii celulare imunologice și hematologice, în leucemii și limfoame. Se vor contura, de asemenea, posibilitățile de tratament specific în aceste afecțiuni maligne, avînd în vedere acțiunea citotoxică specifică a Ac.m.

Atît în tehnica producerii Ac.m., cît și din tehnica folosirii lor în diagnostic, s-au putut preciza procese biologice fundamentale asupra naturii răspunsului imun normal și patologic, cît și asupra alterării funcționale a celulelor leucemizate și în general cancerizate.

Expunerea noastră, după un mic istoric, va urmări sintetic precizarea următoarelor aspecte: *1)* Obținerea Ac.m. prin procesele de fuzionare celulară și de formare a hibrizilor celulari, adică de combinație a unui genom de celulă producătoare de imunoglobuline monoclonale (celula mielomatoasă), cu genomul unei celule limfoide, imunizate specific pentru anumite antigene. *2)* Tehnicile de folosire a Ac.m. pentru determinarea tipurilor celulare imunologice și hematologice normale și patologice. *3)* Delimitarea liniilor celulare și caracterizarea lor funcțională în răspunsul imun în fenomenul de rejecție de grefă precum și a celulelor hematologice; Ac.m. denumiți convențional pentru seturile de limfocite OKT și OKB vor distinge toate etapele de diferențiere funcțională ale limfocitelor T și B angajate în răspunsul imun conform

schemei din fig. 1. *4)* Caracterizarea imunologică prin Ac. m. a importantelor sindroame şi boli imunologice de deficit imun sau de boli autoimune. *5)* Importanţa folosirii Ac.m. în diagnosticul citologic al limfoamelor maligne şi al leucemiilor, avînd în vedere modificările antigenice ale celulelor prin procesul de malignizare. *6)* Posibilităţi şi perspective în folosirea terapeutică a Ac.m.

Pentru facilitarea înţelegerii acestor aspecte noi, recomandăm actualizarea cunoştinţelor de imunologie din manualele curente (I. Moraru, 1984 (51), Berceanu şi Păunescu (52), 1982, Berceanu în Tratatul de Hematologie, în curs de apariţie) (53).

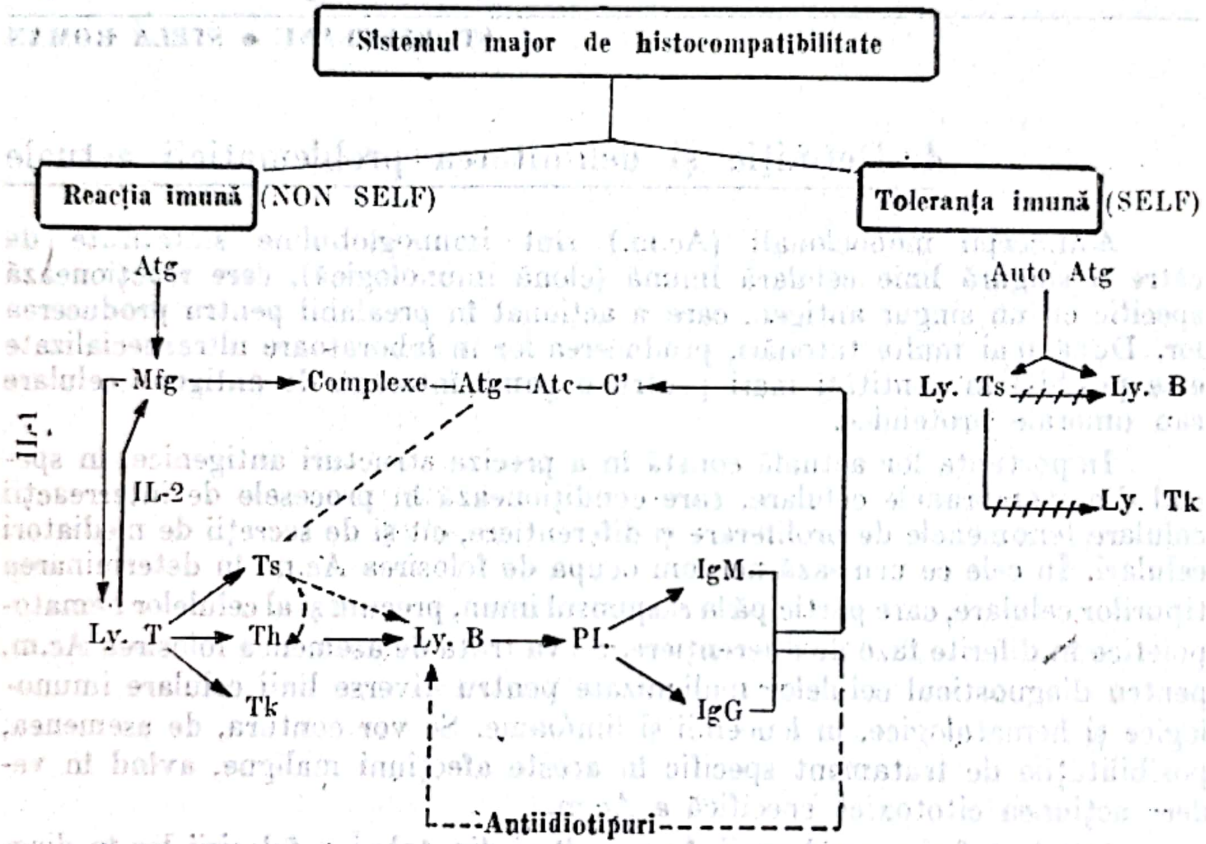


Fig. 1 — Etapele de diferenţiere funcţională a limfocitelor T şi B angajate în răspunsul imun.

B. Obţinerea Ac.m. şi utilizarea lor în diagnostic

Producerea Ac.m., reactivi cu puternic potenţial diagnostic şi terapeutic, a constituit un moment semnificativ în cercetarea clinică şi fundamentală. În 1973, Cotton şi Milstein au fuzionat două linii celulare derivate din mielomul de şoarece şi au demonstrat că informaţia genetică a ambelor linii celulare a fost exprimată de către produşii de fuziune. În 1975, Köhler şi Milstein (1) au arătat că o linie celulară mielomatoasă de la animale imunizate, pentru a forma celule hibride, are capacitatea de a creşte continuu şi de a secreta anticorpi specifici pentru antigenul cu care a fost imunizat animalul. Generarea şi caracteristicile Ac.m. (fig. 2) au fost descrise în detaliu de diferiţi autori (2, 3). Cînd au fost fuzionate celule splenice de şoarece — imunizat faţă de eri-

trocite de oaie — cu o linie celulară mielomatoasă ($P_3 \times 63$ Ag 8) au putut fi izolate cîteva clone ce secretau anticorpi litici specifici pentru eritrocitele de oaie. Această nouă linie celulară era hibridă deoarece a crescut într-un mediu selectiv, în care ambele celule parentale au murit, exprimau markerii cromozomiali ai liniei celulare mielomatoase şi secretau Ig cu markeri antigenici diferiţi de cei ai mielomului original. După aceste experimente iniţiale, au fost efectuate diferite fuziuni, utilizîndu-se diferite tipuri celulare de diferite specii şi au fost obţinuţi Ac.m. faţă de diferite antigene.

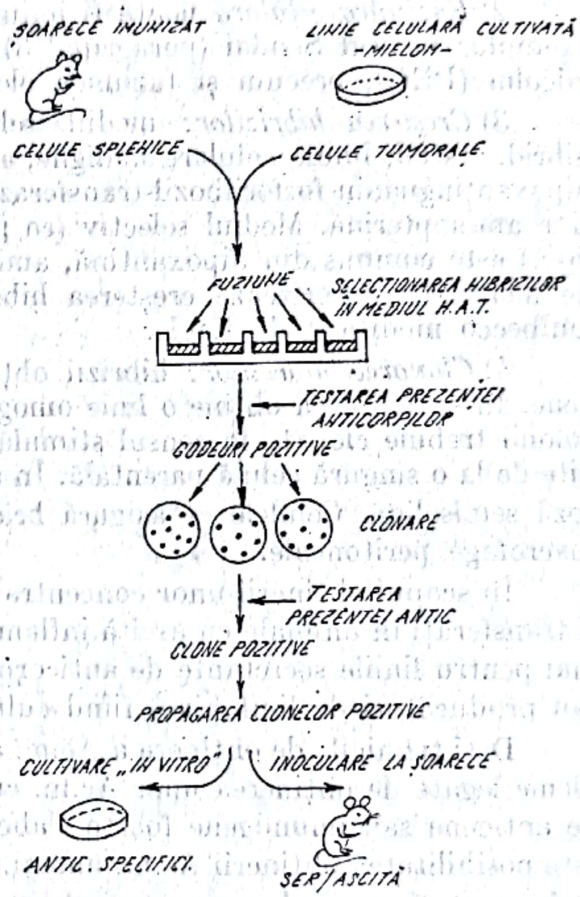


Fig. 2 — Obţinerea anticorpilor monoclonali (după Milstein).

Hibridizarea. După sensibilizare, celula imună este fuzionată cu o linie celulară malignă, utilizînd un agent de fuzionare. Hibridul rezultant este apoi cultivat într-un mediu, ce împiedică expansiunea liniei celulare maligne originale. Este preferabil ca aceste clone celulare să fie cultivate *in vivo*.

1) *Generarea de imunocite* potrivite pentru fuziune: în acest scop pot fi utilizate antigene particulare (celule, virusuri, bacterii) sau celule imune sensibilizate natural, ca de exemplu sînge periferic, ce conţine anticorpi circulanţi faţă de virusul hepatic sau al panencefalitei sclerozante subacute (v. rujeolic). Cu ajutorul celulelor splenice de şoarece imunizate cu eritrocite de oaie se pot obţine clone secretante de Ac.m. specifici IgG şi IgM.

Liniile celulare utilizate pentru fuziune trebuie să îndeplinească cîteva criterii şi anume: creştere rapidă şi uniformă, deficienţa metabolismului lor faţă de unul din componenţii mediului de cultură şi potenţial bun de fuziune.

Scanned with OKEN Scanner

Se știe că fuziunile din cadrul speciei sînt mai bune decît cele interspecii. De asemenea, trebuie luată în considerare și funcția imună dorită pentru hibrid. Astfel, pentru hibrizii ce secretă anticorpi, o linie derivată din plasmocitom este absolut necesară. Au fost depuse eforturi pentru a putea aplica hibridizarea celulelor cu alte funcții imune (limfocite T citotoxice, limfocite *helper* sau supresoare). Astfel, liniile celulare BW, utilizate pentru obținerea hibrizilor T-celulari de șoarece, derivă dintr-un limfosarcom timic AKR, iar eficiența fuziunii variază în funcție de subclona celulară aleasă (clona 4 pare a fi cea mai bună).

2) *Fuziunea celulară* poate fi indusă de diferiți agenți de fuziune ca de exemplu: virusul Sendai (paragripal 3) inactivat, virusul E-Barr, polietilenglicolul (PEG), precum și fuziunea electrică cu randament mare.

3) *Creșterea hibrizilor:* mediile selective permit creșterea numai pentru hibrid. Astfel, liniile celulare maligne, alese pentru fuziune, sînt deficiente în hipoxantinguanin-fosforilbozil-transferază și nu vor crește în mediul ce conține aminopterină. Mediul selectiv (ce permite creșterea numai pentru hibridom) este compus din hipoxantină, aminopterină și timidină (HAT). Mediile de menținere favorizează creșterea hibridului, cel mai utilizat fiind mediul Dulbecco modificat de Eagle.

4) *Clonarea hibrizilor:* hibrizii obținuți prin fuziune sînt colonii eterogene. În scopul de a obține o linie omogenă, exprimînd o funcție dată, aceste colonii trebuie clonate în sensul stimulării creșterii unei linii celulare, provenite de la o singură celulă parentală. În acest scop, hibridul este inclus în agaroză semisolidă. Celulele ce asigură hrănirea hibridului sînt reprezentate de macrofage peritoneale.

În scopul obținerii unor concentrații mai mari de anticorpi, hibrizii pot fi transferați în animale cu ascită inflamatorie (indusă experimental), dar numai pentru liniile secretante de anticorpi, hibrizii cu alte funcții imune (T—T sau producători de limfokine) fiind cultivați în culturi de țesuturi.

Deși tehnicile de obținere a Ac.m. au fost perfecționate, există încă probleme legate de obținerea unor Ac.m. cu specificitate și afinitate înaltă față de antigene sau imunogene foarte slabe. Dar problema cea mai importantă este posibilitatea obținerii Ac.m. umani. În acest scop Ronald A. și colab. (4) au început să manipuleze structura Ac.m. în încercarea de a-i „croi" astfel încît să devină mai eficienți unor scopuri particulare *(tailor-made monoclonal antibodies)*. Pentru aceasta, sînt utilizate tehnologia ADN recombinant și mutația somatică, ce sînt capabile să schimbe structura și funcția unui Ac.m. individual.

Ac.m. specifici pentru antigenele de suprafață celulară sînt utilizați în diferite tehnici: 1) imunofluorescența (fig. 3) (5), citoliza mediată de complement (6), tehnici de rozetare cu eritrocite îmbrăcate în anticorpi (7) sau bazate pe interacția biotin-avidină (8). La noi în țară în cadrul Institutului „V. Babeș", a fost pusă la punct o tehnică originală (fig. 4) bazată pe abilitatea eritrocitelor îmbrăcate în proteina A stafilococică (SpA) de a forma rozete cu celulele tratate cu anticorpi IgG (Ac.m.) (9). Studiile cu imunoperoxidază pe secțiuni înghețate (10) sau cupe de parafină (11) permit utilizarea Ac.m. și în diagnosticul histopatologic.

Scanned with OKEN Scanner

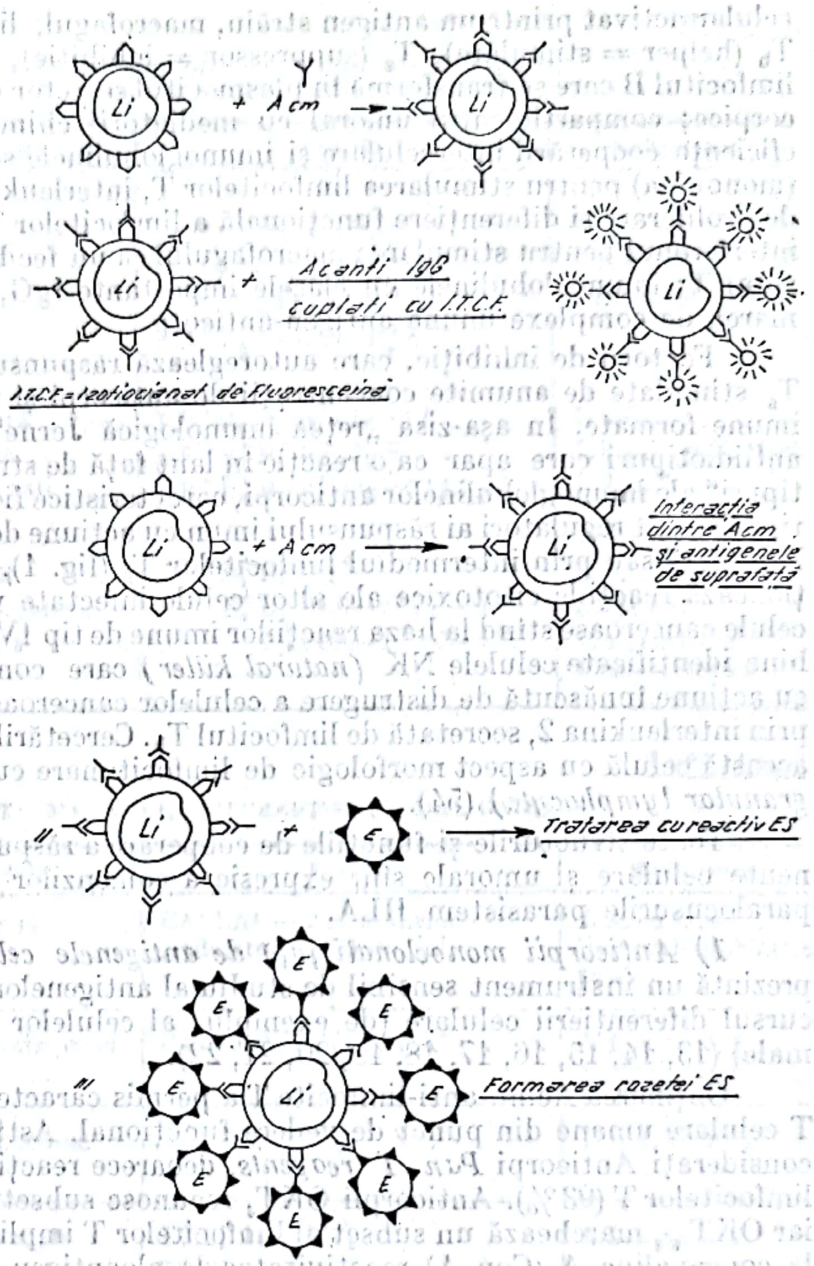


Fig. 3 — Detectarea antigenelor de suprafaţă celulară prin imunofluorescenţă indirectă.

Fig. 4 — Detectarea markerilor de suprafaţă celulară cu ajutorul anticorpilor monoclonali şi al proteinei A (Sp A).

Acm Y - Anticorp. monoclonal
○ - Antigen de suprafaţă celulară
▲ - SpA (Proteină A stafilococică)
ES - Eritrocite îmbrăcate în SpA

C. Aplicaţiile Ac.m. în diagnostic

Utilizarea Ac.m. în analiza factorilor răspunsului imun celular şi umoral faţă de antigenele străine, cît şi a factorilor toleranţei imune înnăscute faţă de antigenele proprii necesită o revizuire a cunoştinţelor actuale în acest domeniu (52) (53). În fig. 1 este redată secvenţa de reacţii umorale şi celulare în care „programul genetic" înscris în celulele sistemului imun se realizează ca un circuit cibernetic cu etape de transformare unde recunoaştem: compartimentul

Scanned with OKEN Scanner

celular activat printr-un antigen străin, macrofagul, limfocitul T cu subsetul T_h (helper = stimulare), T_s (suppressor = inhibiţie), T_k (killer = citotoxic), limfocitul B care se transformă în plasmocitul secretor de imunoglobuline anticorpice; compartimentul umoral cu mediatorii chimici, care condiţionează eficienţa cooperării intercelulare şi imunoglobulinele secretate: interleukina 1 (monokina) pentru stimularea limfocitelor T, interleukina 2 pentru stimularea de proliferare şi diferenţiere funcţională a limfocitelor T_h şi a limfocitelor B; interferonul pentru stimularea macrofagului ca un feed back pozitiv al limfocitului T; imunoglobulinele cu clasele importante IgG, IgA, IgM, apoi cu formarea de complexe imune antigen-anticorp.

Factorii de inhibiţie, care autoreglează răspunsul imun sînt limfocitele T_s stimulate de anumite concentraţii de anticorpi şi mai ales de complexele imune formate. În aşa-zisa „reţea imunologică Jerne“ se remarcă anticorpii antiidiotipuri care apar ca o reacţie în lanţ faţă de structurile specifice „idiotipuri“ ale imunoglobulinelor anticorpi, caracteristice fiecărui individ. Antiidiotipurile sînt regulatori ai răspunsului imun cu acţiune de inhibiţie a limfocitelor B directă sau prin intermediul limfocitelor T_s (fig. 1). Limfocitele T_k condiţionează reacţiile citotoxice ale altor celule infectate viral, celule străine sau celule canceroase stînd la baza reacţiilor imune de tip IV. Alături de acestea sînt bine identificate celulele NK *(natural killer)* care constituie factorul celular cu acţiune înnăscută de distrugere a celulelor canceroase. Activarea lor se face prin interleukina 2, secretată de limfocitul T_h. Cercetările actuale au identificat această celulă cu aspect morfologic de limfocit mare cu granulaţii LGL *(large granular lymphocyte)* (54).

Toate structurile şi funcţiile de cooperare a răspunsului imun cu componente celulare şi umorale sînt expresie a comenzilor genetice a genelor din paralocusurile parasistem HLA.

1) Anticorpii monoclonali faţă de antigenele celulare de suprafaţă reprezintă un instrument sensibil de studiu al antigenelor celulare exprimate în cursul diferenţierii celulare (de exemplu: al celulelor imunocompetente normale) (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Obţinerea Ac.m. anti-limfocite T a permis caracterizarea subpopulaţiilor T celulare umane din punct de vedere funcţional. Astfel, OKT_1 şi OKT_3 sînt consideraţi Anticorpi *Pan T reagents*, deoarece reacţionează cu majoritatea limfocitelor T (93%). Anticorpii OKT_4 recunosc subsetul cu activitate *helper*, iar $OKT_{8/8}$ marchează un subset al limfocitelor T implicate în responsivitatea la concavalina A (Con A) reactivitatea la aloantigen şi funcţia citotoxică-supresoare. Azi se cunosc 6 subtipuri de anti-T_4, ce recunosc epitopii moleculei T_4 (50). Anticorpii OKT_{10} reacţionează cu *early prothymus antigen T* cu LGL din sîngele periferic care mediază *natural killer* şi citotoxicitatea celulară dependentă de Ac. (ADCC). De un interes particular sînt Ac. Hu Lyt 3 şi OKT_{11}, care aparent recunosc receptorul pentru eritrocitele de oaie, specific pentru limfocitul T. Au fost obţinuţi cîţiva Ac.m. specifici pentru limfocite B umane (B, A_1, B_1, B_2, B_4) în diferite stadii de diferenţiere (tabelele I şi II).

Abramson a descris Ac.anti BA_1, care reacţionează cu limfocitele B normale, unele tipuri de leucemii acute şi cronice, limfoame non-Hodgkiniene şi cu liniile celulare limfoblastoide B. Anticorpul BA_1 este considerat ca reprezentativ pentru stadiile precoce de diferenţiere a limfocitelor B. Ac. HC II A descris de Brooks reacţionează cu limfocite B periferice, cu liniile celulare lim-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

CELULA B: MARKERI, DIFERENȚIERE, MALIGNIZARE
C. KENETH, ANDERSON M. — 1984

Stadiul	Celula	Fenotip	Malignizare
I.			
pre-B.	Pre-B.	$DR^+B_4^+CALLA^+B_1^-c\mu^-$	
M.O.		$DR^+B_4^+CALLA^+B_1^+c\mu^+$	L.L.A.
		$DR^+B_4^+CALLA^-B_1^+c\mu^+$	4 subgrupe
		$DR^+B_4^+CALLA^-B_1^+c\mu^-$	
II.			
MID-B.	B imatură	$DR^+B_4^+B_1^+B_2^+s\,Ig^{\pm}T_1^+$	L.L.C.
S.R. G.G.	B-virgină	$DR^+B_4^+B_1^+B_2^{\pm}s\,Ig^{\pm}$	L.S.D.D. și N. Mixt
Splină.	C. germinali	$DR^+B_4^+B_1^+B_2^{\pm}s\,Ig^{\pm}CALLA^+$	L.S.D.N.
III.			
B secretor	*Large cell*	$DR^+B_4^+B_1^+s\,Ig^+$	L.D. și L.N.
S.P. GG.	C. Waldenström	$B_4^+B_1^+PCA{-}1^+PC{-}1^+$	*Large cell*
Splină	Plasmocit	$T_{10}^+PCA{-}1^+PC{-}1^+$	Waldenström
			Plasmocitoame

TABELUL II

CELULA T: MARKERI, DIFERENȚIERE, MALIGNIZARE

Sediul	Celula	Fenotip	Malignizare
M.O.	Protimocit	CALLA+ — Ag. celulelor medulare cu diferite linii	L.A. cu c. nedif. limfom limfoblastic pre-T
Timus	Timocit timpuriu	$CALLA^{\pm}T_9^+T_{10}^+T_{11}^+Tac^+$	L.L.A. > 70% L. limfoblastic
	Timocit comun	$T_{10}^+T_6^+T_4^+T_8^+T_{11}^+\quad Tac^+$	L.L.A. ≈ 20%
	Timocit matur	$T_{10}^+T_1^+T_3^+T_4^+T_{11}^+$ $T_{10}^+T_1^+T_3^+T_8^+T_{11}^+\quad Tac^+$ $T_{10}^+T_1^+T_3^+T_4^-T_8^-T_{11}^{\pm}$ $T_{10}^+T_1^+T_3^+T_4^+T_8^+T_{11}^+$	L.L.A. ≈ 4% L. de zonă T L. limfoblastic

foblastoide și din LGL. Celulele liniei monocitare — macrofagice au fost de asemenea caracterizate prin Ac.m. Astfel, OKM_1 reacționează cu celulele mononucleare și LGL. Raff a obținut Ac. MAC 120, ce reacționează cu 30% din monocitele sanguine, indicînd astfel prezența subpopulațiilor monocitare, fapt analog limfocitelor T.

2) *Anticorpi monoclonali față de sistemul major HLA de histocompatibilitate.* Hammerling și Ozato au obținut cîțiva Ac.m. îndreptați împotriva Ag H_2 sau Ia (HLA-DR) sau față de determinanții controlați de genele adiacente MHC (HLA). Brodsky a raportat producerea unor Ac.m., ce reac-

ţionează cu determinanţii monomorfici sau polimorfici ai regiunilor HLA — A — B — C şi D. Unii anticorpi recunosc o structură localizată pe complexul HLA — A — B — C — β_2-microglobulină. Alţi anticorpi reacţionează numai cu β_2-microglobulina şi pot recunoaşte diferiţi determinanţi din interiorul moleculei de β_2-microglobulină. De asemenea, au fost obţinuţi Ac.m. anti-DRW (Ia-*like*) (12).

Hibridomii anti-MHC permit azi o delimitare mai bună a rolului MHC în reglarea răspunsului imun.

Ac.m. faţă de antigenele tumorale recunosc diferitele structuri ale antigenului carcinoembrionar, prezent pe adenocarcinoamele tractului digestiv, faţă de melanomul malign, neuroblastom, retinoblastom şi glioblastom. Kaplan a obţinut Ac.m. anti-celule Sternberg prin fuziunea celulelor splenice ale bolnavului şi o linie celulară de mielom uman.

3) *Anticorpi monoclonali faţă de receptori celulari de suprafaţă.* Gomez a comunicat obţinerea unui anticorp monoclonal fată de receptorul pentru acetilcolină. Tratarea animalelor cu astfel de anticorpi poate induce miastenia gravis autoimună experimentală (12).

4) *Autoanticorpii monoclonali* au fost obţinuţi prin fuziunea celulelor imune ale animalelor cu boli autoimune spontane (ex. şoareci *inbred*).

Ac.m. anti-idiotip îndreptaţi împotriva Ac. autoimuni vor fi probabil utili în terapia acestor boli (12).

5) *Ac. monoclonali anti-Ig (anti-idiotip).* Au fost identificate 3 grupe de idiotipuri cu înaltă diversitate în situsul de legare al haptenei. De asemenea, a fost studiată structura regiunii VH şi a fost demonstrată relaţia dintre modificările minore ale aminoacizilor şi expresia idiotipică pe segmentul V al Ig. Dezvoltarea tehnologiei de hibridare va permite progrese în caracterizarea unei varietăţi de limfokine sau substanţe *monokine-like* (4, 12).

6) *Efectul Ac. m. asupra răspunsului proliferativ al limfocitelor T, precum şi asupra fazei efectoare a citotoxicităţii specifice mediate T-celular.*

a) În absenţa C′, Ac. OKT_3 şi OKT_4 inhibă răspunsul proliferativ la PHA.

b) Ac.OKT_3 inhibă efectul alogenic (răspunsul proliferativ la celule alogene în MLC) şi reduce semnificativ faza efectoare a citotoxicităţii specifice mediate celular împotriva ţintei alogene, într-o modalitate dependentă de concentraţie. De asemenea, anticorpii anti-T_3 pot stimula clonele T antigen specifice să inducă citotoxicitatea antigen-nespecifică mediată de limfocitele T citotoxice, ce exprimă antigenul Leu 7 (26).

c) Ac.OKT_3 şi OKT_8 (în prezenţa C′) abrogă complet citotoxicitatea specifică mediată celular, dar nu are efect asupra citotoxicităţii „*natural killer-like*".

d) Ac.OKT_5 şi OKT_8 inhibă citotoxicitatea specifică mediată celular, dar nu are nici un efect asupra citotoxicităţii nespecifice.

e) Ac.OKT_4 nu acţionează nici asupra citotoxicităţii specifice, nici nespecifice.

Aceste observaţii sugerează că antigenele T_3, $T_{5/8}$ prezente pe limfocite T citotoxice pot fi implicate direct sau indirect în faza de recunoaştere a antigenului sau în mecanismul litic al limfolizei, mediate T-celular şi că citotoxicitatea nespecifică este mediată de celule fenotipic diferite de cele ce mediază citotoxicitatea specifică.

Scanned with OKEN Scanner

Ac.OKT_8 inhibă diferenţierea limfocitelor B în plasmocite secretante de Ig.

Mecanismul inhibiţiei citotoxicităţii specifice mediate T-celular este complex şi neclar. Mecanismul inhibiţiei de către OKT_4 este de blocare a răspunsului proliferativ la mitogeni sau la celule alogene. Se pare că antigenul recunoscut reprezintă o structură unică pe membrana celulară şi poate fi implicat în cîteva funcţii celulare, iar inactivarea sa de către OKT_3 poate cauza afectarea unora dintre aceste funcţii. Anticorpul OKT_4 şi OKT_8 se comportă diferit faţă de OKT_3 în sensul că ei nu blochează aloantigenele şi nici proliferarea clonală antigen-indusă. Inabilitatea ocazională a OKT_8 de a inhiba efectorii limfocitelor T_8 se datoreşte aviditătii diferenţiale a clonelor T-celulare pentru antigenul ţintă.

Anticorpii OKT_3 de şoarece induc producţia de interferon uman în limfocitele periferice. Dacă se adaugă C′ în sistem, sinteza de IFN este abolită (interferon γ); OKT_4 determină producerea de cantităţi mici de IFN în timp ce OKT_8 nu are deloc acest efect.

D. Funcţiile subseturilor de limfocite T mature

Cu ajutorul Ac.m. s-a ajuns la o mai bună înţelegere a relaţiei dintre markerii de suprafaţă şi funcţia T-celulară. Limfocitele T dintr-un subset sînt unice în ce priveşte repertoarul lor funcţional, iar programul specific al limfocitelor T este legat de exprimarea unui antigen particular, de suprafaţă celulară. Astfel, numai populaţia T_1^+ T_3^+ T_4^+ răspunde la antigenul solubil, dar ambele subseturi (T_4, T_8) prezintă un răspuns maxim la antigenele de suprafaţă celulară. De asemenea, subsetul T_4^+ răspunde maximal la PHA în timp ce T_5/T_8^+ au un răspuns diminuat. Ambele subseturi răspund similar la Con-A.

Una din funcţiile efectoare majore ale limfocitului T este capacitatea sa de a deveni sensibilizat pentru celulele cu locusurile antigenice HLA—A—B—C şi de a efectua specific *cell-mediated killing*. Numai subsetul T_1^+ T_3^+ $T_{5/8}^+$ conţine populaţia citotoxic efectoare, după activare alogenică. Populaţia T_1^+ T_3^+ T_4^+, deşi capabilă de a prolifera la aloantigene, nu devine citotoxică.

Antigenele T_4 şi T_8 servesc drept structuri de recunoaştere asociate (antigenului T_3) şi se leagă de porţiunea monomorfică a produşilor genelor MHC II (pentru T_4) şi I (pentru T_8). Pentru toate subseturile T-funcţionale, activarea este acompaniată de exprimarea unor noi markeri de suprafaţă, ce includ antigenele HLA—DR (Ia) şi receptorii pentru interleukina 2 şi pentru transferină (identificat prin OKT_9).

Probabil că cea mai importantă diferenţă dintre aceste subseturi T-celulare este reprezentată de efectul reglator diferit în cadrul răspunsului imun: T_1^+ T_3^+ T_4^+ asigură funcţia inducere *(helper)* în interacţiunile T—T, T—B şi T-macrofag. Numai subsetul T_4 asigură semnalele necesare proliferării limfocitelor B şi diferenţierii în celule secretoare de Ig (atit în sistemele cu antigene cît şi cu *mitogen pokeweed)*.

Limfocitele T *antigen-triggered* produc factori *helper*, incluzînd factorul mitogenic limfocitar (care induce proliferarea limfocitelor T, B, nule şi macrofage) şi T-*cell replacing factor* care iniţiază sinteza Ig de către limfocitele B în absenţa limfocitelor T. Numai subsetul T_4^+ sintetizează aceşti factori

Scanned with OKEN Scanner

helper nespecifici. Răspunsul proliferativ la antigenele solubile este restricționat la subsetul T_4^+. Efectele reglatoare ale T_4^+ nu se limitează la populația limfoidă, ci modulează și producția de celule stem-eritroide. De asemenea, factorul de activare a osteoclastelor și factorii solubili ce induc proliferarea fibroblastelor și sinteza de colagen derivă din limfocite T_4^+ stimulate antigenic.

Subsetul $T_{5/8}^+$ conține o populație celulară matură cu funcția supresoare — citotoxică. După activare cu Con-A, suprimă răspunsul limfocitelor T autologe în MLC, precum și producția de Ig de către limfocitele B. Subpopulațiile T_4^+, $T_{5/8}^+$ au un program separat pentru funcțiile lor *helper* sau supresoare. Programarea funcției celulare specifice este legată de exprimarea unui fenotip de suprafață celulară, particular, această programare avînd loc înainte de activarea celulei. Aceasta ține de susceptibilitatea diferențiată a subseturilor, de a exprima anti-Ia (DR) ca urmare a stimulării antigenice.

La om antigenele Ia-*like* (DR) sînt exprimate pe limfocite B, majoritatea monocitelor pe limfocite T activate specific și de asemenea pe celulele precursoare hemopoietice și precursorii limfoizi TDT pozitivi (terminal-dezoxinucleotidil-transferaza). Exprimarea ag. HLA—DR (Ia) pe aceste celule imature este conservată în leucemiile limfoblastice și mieloblastice acute. Deci, majoritatea celulelor hemopoietice își încep dezvoltarea ca celule DR^+, dar exprimarea normală a acestui Ag. pe celula matură se menține numai pe liniile limfocitare B, monocitare și T-activate. Ambele subseturi T_4^+ și T_8^+ exprimă antig. Ia (DR). Faptul că numai 40% din limfocitele T_4 activate exprimă antigene DR sugerează că populația T_4^+ este eterogenă. Numai subsetul T_4 DR^+ produce factori *helper* nonspecifici. Totuși, este necesară o mixtură de celule T_4^+ DR^+ și DR^- pentru o secreție maximală de Ig de către limfocitele B, deoarece aceste două subseturi lucrează într-o manieră sinergică.

Limfocitele T_8^+ devin sensibile la interleukina 2 prin interacțiune cu antigenele HLA—DR (Ia) de pe celulele non T și cu ajutorul iL-2 exprimă activitatea supresoare.

Limfocitele T_4^+ devin sensibile la interleukine 1 și sînt capabile să sintetizeze iL-2 după interacțiunea cu ag. HLA—DR (Ia) de pe celulele stimulatoare. Atît limfocitele T_4^+, cît și T_8^+, posedă receptori pentru *self*-antigenele DR, dar nu sînt implicate în recunoașterea ag. DR.

Limfocitele T expuse anticorpilor anti-DR devin neresponsive la iL-2. În plus, anticorpii anti-DR acționează asupra limfocitelor T_4 ce devin insensibile la iL-1 și suprimă astfel producerea de iL-2.

Limfocitele T_8^+ devin sensibile la iL-2 prin interacțiune cu ag. DR de pe celulele stimulatoare non T și cu ajutorul limfocitelor T_4^+, prin intermediul iL-2 își exercită funcția supresoare.

E. Perturbări clinice ale limfocitelor T, evidențiate cu ajutorul Ac.m.

1) Boli cu insuficiență de T_4

a) Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilului se caracterizează prin număr și funcție normală a limfocitelor B, dar prin număr scăzut de limfocite T_4^+ și defect în activitatea *T helper*. Boala evoluează cu rezoluție spontană și revenire la normal al numărului și funcției limfocitelor T_4.

Scanned with OKEN Scanner

b) Hipogamaglobulinemia dobîndită, fără scăderea limfocitelor T_4 circulante, dar cu insuficiență funcțională a acestora. Astfel, limfocitele T_4^+ nu exprimă ag. Ia (DR) și nu sintetizează factori *helper* cînd sînt activate. Activarea T-celulară necesită două semnale: primul este reprezentat de Ag și *self* MHC, iar al doilea este iL-2.

c) Au fost descrise cazuri de infecții virobacteriene recidivante, cu deficiență marcată a limfocitelor T_4^+ de a răspunde la interleukina 1 și deci defect în generarea iL-2. Se pare că aceste limfocite nu posedă receptori pentru iL-1.

2. Boli prin exces de activitate helper

a) Prototipul acestor boli este sindromul mucocutanat ganglionar (*mucocutaneous limph-node syndrome*) sau boala Kawasaki. De obicei boala este autolimitată și afectează copiii. Etiologia este necunoscută, dar este asociată unor ag. HLA. Boala are proporții epidemice în Japonia și se manifestă, ca mici epidemii, în Europa de vest. Maladia se caracterizează prin prezența în circulație a celulelor T_4 Ia^+ (deci activate) prin scăderea limfocitelor T_8^+ și o rată foarte înaltă a sintezei de Ig. Celulele T_4 secretă spontan factori ce cauzează diferențierea limfocitelor B normale în limfocite secretante de Ig.

b) Creșterea numărului de limfocite T_4 activate (DR^+) a fost demonstrată în bolile autoimune, ca poliartrita reumatoidă juvenilă și LED, unde autoanticorpii sînt îndreptați către limfocitele $T_{5/8}^+$, putînd elimina selectiv populația supresoare sau să moduleze funcția sa.

3. Boli cu activitate T-supresoare excesivă

a) 80% din cazurile de hipogamaglobulinemie variabilă se caracterizează printr-un defect intrinsec B-celular (insuficiența proliferării și secreției de Ig după stimulare). Creșterea numărului de celule T_8^+ este secundară stimulării antigenice repetate. La 20% din cazurile de hipogamaglobulinemie variabilă comună, celulele B sînt intrinsec normale, iar defectul constă în afectarea funcției limfocitelor T_8 Ia^+. Aceste celule suprimă sinteza de Ig de către limfocitele B normale. Nu numai subsetul T_8^+ are activitate supresoare, ci și unele limfocite T_4^+ identificate în sîngele de cordon ombilical și de nou-născut, precum și la pacienții cu leucemie T-celulară de etiologie virală, prevalentă în Japonia și insulele Caraibe.

b) Imunodeficiența secundară excesului de limfocite (T_8^+ apare și în boala cronică de grefă contra gazdă, secundară transplantului alogen de măduvă osoasă.

Boala se caracterizează printr-o deficiență profundă a funcției T-celulare. Există un exces de celule T_8^+ DR^+ circulante. Mecanismul de activare a limfocitelor T_8 nu este clar.

c) Infecțiile cu virus Epstein-Barr și citomegalovirus sînt asociate cu creșterea numărului de limfocite T_8^+ DR^+, dar dereglarea este tranzitorie și autolimitată.

Scanned with OKEN Scanner

4. Boli prin insuficiență a limfocitelor T_8

a) Boala acută grefă contra gazdă, secundară transplantului alogenic de măduvă osoasă, se caracterizează prin numărul normal sau crescut de limfocite T_8^+ în circulație, dar prin existența unui fenotip imatur în sensul că nu posedă ag. T_3 (fenotipul este T_1^+ T_8^+). Nivelul IgE circulante este extrem de înalt și este legat de prezența limfocitelor T_4^+ IgE specifice, ce secretă spontan un factor *helper* IgE specific. În același timp, bolnavii sînt deficienți în celule T_8 IgE specifice. Situația este asemănătoare sindromului de hiper-IgE, caracterizat prin dermatită atopică cronică.

5. Boli cu dezechilibru ale celulelor T_h și T_s T_4/T_8)

Două condiții clinice caracterizate prin dezechilibre complexe ale imunoreglării T-celulare sînt dermatita atopică și sindromul dobîndit de deficiență imună (AIDS = *acquired immunodeficiency syndrome)*, cunoscut și sub numele de SIDA.

Se pare că bolnavii cu dermatită atopică prezintă o combinație între numărul scăzut de limfocite T_8^+ și deficitul de activare helper al limfocitelor T_4^+.

Sindromul SIDA a fost descris în 1981 la haitieni, la hemofilicii, ce utilizează concentrate de factor VIII, la homosexuali (80% din cazuri), la drogați și la copii născuți din mame ce se droghează. Boala se caracterizează prin limfoadenopatie, infecții oportunistice și sarcom Kaposi (27, 28). Agentul etiologic al bolii este HTLV.III, care are capacitatea de a infecta și de a distruge limfocitele T_4^+. De aici, scăderea marcată a raportului T_4/T_8 pînă la valori mai mici de 0,1 (N= 2). Infectarea limfocitelor B poate explica secreția continuă de Ig și prin urmare hipergamaglobulinemia. Reducerea producției de iL-2 și gama-interferon deprimă activitatea celulelor NK *(natural killer)* și a macrofagelor. În felul acesta este afectat întregul sistem celular al imunității.

În cadrul Clinicii de Hematologie — Spitalul Clinic Fundeni a fost diagnosticat primul caz de SIDA din țara noastră. Boala s-a caracterizat prin infecții oportunistice, poliadenopatie, sarcom Kaposi visceralizat și un raport T_4/T_8 de 0,03, cu scăderea marcată a funcțiilor citotoxice.

F. Limfoproliferările maligne T-celulare

În cursul ontogenezei, limfocitul T se divide și se diferențiază divergent în subseturi distincte funcțional și definite prin antigene glicoproteice (specifice) de suprafață celulară. Diferențierea (maturarea) limfocitului T are loc la nivelul timusului, ceea ce presupune că pe lîngă acțiunea unor factori umorali este necesară și influența unui microclimat tisular specific (16), (20), (21). Stadiile ontogenice ale celulei T sînt marcate de modificări profunde ale antigenelor de suprafață celulară (tabelul II). Astfel, protimocitul poartă antigenele celulelor medulare de diferite linii. Cercetări recente ale lui Hokland și Schlossman arată că o parte din celulele medulare normale nediferențiate CALLA$^+$ Tdt$^+$ pot evolua spre linia T-celulară. În acest sens a fost deja demonstrat faptul că celulele tumorale din unele leucemii limfoblastice acute de

Scanned with OKEN Scanner

tip I, precum și un procent mare de limfoame limfoblastice T exprimă antigenul CALLA. Din păcate, încă nu există markeri pentru identificarea celulelor pretimice normale, cu care să evaluăm această posibilitate, dar exprimarea antigenelor CALLA pe unele celule maligne T timpurii sugerează că unele celule medulare normale CALLA$^+$ pot fi atît celule T timpurii, cît și precursori celulari. Încă nu se știe dacă celula normală CALLA$^+$ reprezintă ținta pentru transformarea malignă sau dacă ținta este o celulă mai timpurie, cu fenotip mai puțin matur, dar care menține capacitatea de diferențiere parțială. Cele mai tinere celule T din timus reprezintă 10% din timocite și sînt reactive cu doi Ac.m.: OKT_9 (32) și OKT_{10} și fac parte din stadiul I de diferențiere intra timică *(early thymocytes)*. Peste 75% din leucemiile acute limfoblastice (LAL-T) precum și unele limfoame limfoblastice T provin din transformarea malignă a acestui tip celular (16, 31). Odată cu maturarea, timocitele pierd antigenul T_9, reține T_{10} și exprimă un antigen timocitic distinct, definit de OKT_6. În același timp, aceste celule exprimă și antigenele T_4 și T_8, reprezentînd astfel timocitele comune (stadiul II de diferențiere intratimică). Aproximativ 20% din cazurile de LAL sînt consecința malignizării timocitului în acest stadiu de diferențiere. Prin maturare ulterioară, timocitele pierd antigenul T_6, exprimă T_1 și T_3 (antigene ce caracterizează limfocitele T mature) și segregă în subseturile $T_3^+ T_4^+$, $T_3^+ T_8^+$, $T_3^+ T_4^- T_8^-$, $T_3^+ T_4^+ T_8^+$. Ele reprezintă timocitele mature din stadiul III de diferențiere intratimică. Numai 4% din LAL se datorează transformării leucemice a timocitului matur, malignizarea sa dînd naștere limfoamelor limfoblastice T și limfoamelor de zonă T.

Competența imunologică este dobîndită în stadiul III, dar nu este complet dezvoltată decît atunci cînd timocitele sînt exportate extratimic (compartimentul limfatic periferic). Asocierea pe celula T leucemică a antigenelor T_{ac} (receptorul pentru TCGF = T-*cell growth factor* sau iL-2) ar putea reprezenta una din cauzele ce determină malignizarea și proliferarea rapidă a acestor celule tumorale. Este posibil ca o anomalie a sistemului TCGF—TCGF-receptor să explice, parțial, creșterea necontrolată a acestor celule. Se pare că TCGF promovează creșterea celulelor maligne *in vivo* și influențează cursul bolii. Exprimarea receptorilor Tac (TCGF-receptor) este mare în formele acute, dar mică în formele cronice, ceea ce sugerează că variantele clinice pot reflecta eterogenitatea celulară în ce privește responsivitatea la TCGF (29).

În afara timusului, subseturile de limfocite dormante *(resting lymphocytes)* în sistemul limfoid periferic, pierd antigenul T_{10} și reprezintă astfel populațiile *helper* și supresoare. Limfocitul T matur, activat antigenic, exprimă și antigenul HLA—DR. Malignizarea limfocitului T matur posttimic determină apariția dezordinilor limfoproliferative cronice: leucemia limfocitară cronică (LLC), limfomul imunoblastic T, *mycosis fungoides* și sindromul Sézary.

Subsetul $T_3^+ T_4^+ T_8^-$ descris de van der Griend reprezintă 2% din limfocitele T periferice, nu proliferează și nu are funcții imunologice. Subsetul $T_3^+ T_4^+ T_8^+$ descris de Ianossy reprezintă 2,6% din limfocitele sîngelui periferic. Sînt descrise cîteva cazuri de malignizare ale acestui subset, celula malignă a unuia din ele prezentînd atît activitate *helper* cît și supresoare *in vitro* (30).

Scanned with OKEN Scanner

Corelarea fenotipului celular cu funcția celulară a contribuit la recunoașterea entităților clinico-patologice distincte. Astfel, astăzi este stabilit faptul că celulele maligne de tip azurofil (după clasificarea Lukes și Meyer) sînt de fenotip T_3^+ T_8^+, iar cele de tip *knobby* sînt de fenotip T_3^+ T_4^+. Populația limfocitară proliferată prezintă activitate funcțională reziduală de tip supresor, respectiv *helper*. Totuși, în leucemia T de origine virală endemică în Japonia, celula malignă are funcții supresoare, deși fenotipul său este T_3^+ T_4^+. Cu ajutorul Ac.m. anti Tac, această formă poate fi distinsă de sindromul Sézary.

Cunoașterea fenotipului celulei maligne este importantă pentru diferențierea clinică și prognostică a limfoproliferărilor cronice. Astfel, formele cu fenotip T_3^+ T_4^+ au durată de supraviețuire scurtă (4—12 luni), pe cînd cele cu fenotip T_3^+ T_8^+ evoluează de obicei asimptomatic, neprogresiv. Majoritatea limfoproliferărilor cronice sînt însă T_3^+ T_4^+. Sindromul Sézary este prin excelență T_3^+ T_4^+, dar au fost descrise rare cazuri cu celule T_8^+ precum și un caz ale cărui celule exprimau simultan ambele antigene (T_4^+ și T_8^+).

Rezultă că prin utilizarea Ac. m. a putut fi definită eterogenitatea imunologică a leucemiilor și limfoamelor maligne, acestea reflectînd același grad de eterogenitate și maturație celulară, ca aceea observată în ontogenie (16, 25, 35). Cunoașterea stadiului de diferențiere a celulei maligne, precum și a funcționalității sale, ajută nu numai la stabilirea diagnosticului, dar și la aprecierea prognosticului.

În cadrul Clinicii de Hematologie — Spitalul Fundeni au fost investigate peste 200 cazuri cu hemopatii maligne, boli autoimune, deficite imune, aplazie medulară, obținîndu-se rezultate importante. Astfel, într-un grup de boli autoimune cu predominanță de AHAI s-a observat o creștere a raportului T_4/T_8 semnificînd o acțiune exagerat stimulatoare pentru limfocitele B producătoare de autoanticorpi. În schimb, într-o cercetare recentă, în aplazia medulară s-a găsit o inversare a raportului T_4/T_8, ceea ce arată un efect inhibitor al limfocitelor T_8 asupra celulelor stem hematopoietice (Grigoriu, Roman și colab).

Limfoame cu celule L sau LGL (large granular lymphocytes)

În 1973, Froland și Natwig au arătat că 14,5% din limfocitele sîngelui periferic poartă receptori Fc și au numit-o a 3-a populație celulară (40, 41, 42). Studii ulterioare au arătat că receptorii Fc ai acestor celule diferă de cei ai monocitelor și ai altor limfocite prin proprietatea de a lega labil IgG serică. De aceea această linie celulară se numește L *(labil)*. Studiile cu Ac.m. au arătat că celulele L poartă markeri și au funcție atît de celule T cît și de monocite, subseturile lor fiind efectoare ale citotoxicității naturale (NK) și dependente de anticorpi (ADCC) (40, 43), sînt reglatoare ale proliferării T-celulare și supresoare pentru sinteza de Ig (44). De asemenea, celulele L sînt unicele celule mononucleare ce rozetează cu eritrocitele umane Rh^+ sensibilizate cu ser anti CD. Fenotipul celulei L este T_3^+ T_8^+ T_{11}^+ OKM_1^+ HNK_1^+ Tac^+. Aceste antigene sînt exprimate numai de un anumit subset al populației L. Linia celulară L se poate dezvolta în absența limfocitelor T și B, fapt dovedit și printr-un experiment al naturii: bolnavii cu sindrom Nezelof prezintă activitate NK intactă. Clinica de Hematologie Fundeni și Institutul „V. Babeș" au întreprins un studiu al celulei L în condiții normale și patologice. Rezultatele obținute au arătat

Scanned with OKEN Scanner

că procentul celulelor L poate creşte foarte mult în patologia reactivă, în sarcomul Kaposi şi se poate transforma malign în diferite stadii de diferenţiere. Pînă în prezent au fost publicate două cazuri de limfom LGL (45), al treilea fiind diagnosticat în Clinica de Hematologie în colaborare cu Institutul V. Babeş. Diagnosticul de limfom cu celule L a fost stabilit pe baza investigaţiilor imunologice, care au evidenţiat faptul că celula L malignă prezenta un fenotip special, exprimînd simultan toate antigenele T celulare (T_1, T_3, T_4, T_8 şi T_{11}) precum şi receptori Fc. Este posibil ca acest fenotip să fi fost indus de procesul de malignizare sau să corespundă unui studiu discret de diferenţiere a celulei L normale.

Au fost de asemenea diagnosticate două cazuri de leucemie cronică cu LGL. Conform datelor din literatură, acest tip de leucemii evoluează lent, neprogresiv, uneori asimptomatic, dar sînt acompaniate frecvent de hipogamaglobulinemie, datorită activităţii supresoare a celulelor LGL (45).

Studiile Ac.m. au evidenţiat existenţa unor hemopatii maligne de tip special. Astfel, procesul malign poate afecta simultan două linii celulare distincte (forme de malignitate compusă). Primele două cazuri au fost publicate de Rappaport şi colab. În cadrul Clinicii de Hematologie a fost diagnosticat un caz, ce s-a caracterizat prin proliferarea de la debut şi în absenţa oricărei terapii a două linii celulare maligne, limfoblastică T şi mieloblastică. Azi se admite că pot prolifera malign celule cu fenotip hibrid, ce exprimă simultan markeri caracteristici mai multor linii celulare. Prezenţa pe aceeaşi celulă leucemică de markeri (specifici diferitelor linii hematopoietice) a fost denumită de către McCulloch *lineage infidelity* (37). Acest fenomen se observă numai la tipurile de leucemii unde celula-ţintă pentru transformarea malignă este foarte tînără (imatură). În aceste cazuri există rearanjamente genetice, ce afectează lanţurile grele şi uşoare ale Ig, proces ireversibil, deoarece afectează deleţia DNA. Acest fenomen este descris şi la unele celule progenitoare din măduva normală, dar cu caracter tranzitoriu. În Clinica de Hematologie au fost diagnosticate 3 cazuri de acest fel: LAL cu markeri T şi B exprimaţi simultan de aceeaşi celulă malignă, un caz ai cărui mieloblaşti Ph_1^+ exprimau markeri de limfoblast T şi o leucemie acută promielocitară cu CID asociat, ale cărei celule maligne purtau antigene T celulare într-un procent de 95%. Bolnava nu a răspuns la tratamentul pentru LAP (numărul blaştilor a crescut) dar a intrat în remisiune completă în urma terapiei pentru LAL. Un tip special de celulă hibridă este reprezentată de celula *hairy*. Date recente (38, 39) admit posibilitatea ca în leucemia cu celule *hairy* perturbarea malignă să inducă emergenţa unei linii neoplazice, hibride, ipoteză căreia i se alătură şi rezultatele cercetărilor noastre. În tabelul III se remarcă eterogenitatea markerilor de suprafaţă (B, T, monocit), precum şi labilitatea lor în funcţie de terapie (splenectomie).

Limfoproliferările maligne, cu predilecţie cele T-celulare, pot fi precedate sau însoţite de hipogamaglobulinemie, hipergamaglobulinemie, AHAI sau PTI, consecinţă a perturbării raportului şi funcţionalităţii subseturilor T normale. De aceea, este necesară — acolo unde este posibil — investigarea şi a acestora, deoarece valoarea raportului T_4/T_8 poate da o imagine asupra statusului imun pe fondul căruia evoluează boala malignă şi deci asupra prognosticului său. Cercetările noastre pe un număr de 25 cazuri, au arătat că la bolnavii cu perturbări autoimune, asociate hemopatiilor maligne, pot exista

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

FENOTIPURI DE CELULE HAIRY: DIVERSITATE DE MARKERI

Caz nr.	Fenotipuri	Număr și procent de cazuri
1	$E^+T_{sm}^+IgG^+DR^+$	7 (43.7)
2	$E^+T_{sm}^+IgG^-DR^+$	1 (6.2)
3	$E^+T_{sm}^-IgG^+DR^+$	1 (6.2)
4	$E^+T_{sm}^-IgG^-DR^+$	3 (18.9)
5	$E^-T_{sm}^-IgG^+DR^+$	2 (12.5)
6	$E^-T_{sm}^-IgG^+DR^+$	2 (12.5)

trei posibilități de modificare a raportului T_4/T_8: creșterea procentului celulelor T_4^+ *(helper)*, scăderea procentului celulelor T_8^+ (supresoare) sau creșterea celulelor T_4^+ concomitent cu scăderea celor T_8^+. Aceste modificări pot fi influențate cu ajutorul imunomodulatorilor: factor hormonal timic, leucotrofină, beta-caroten (tabelul IV).

În consecință, fenotiparea celulei maligne este importantă din următoarele considerente: *1)* În aproximativ 15% din cazuri fenotipul imunologic este de importanță majoră în stabilirea diagnosticului, deoarece cu ajutorul Ac.m. chiar și așa-numitele leucemii nediferențiate pot fi asociate unei linii celulare (34). *2)* Caracterele imunologice sînt legate de cele prognostice și de aceea corelează puternic la terapie (33). Fenotiparea ajută deci la definirea grupelor de pacienți, ce răspund bine la tratamentul standard și a celor ce nu

TABELUL IV

GRUPE DE LIMFOAME MALIGNE (L.M.) CU ANEMIE HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ (A.H.A.I.)

Nr. crt.	Caz	Sex	Timpul de L.M.	A.H.A.I.	Test de rozetare		Testul de anticorpi monoclonali		
					E (%)	EAC (%)	T_h (%)	T_s (%)	T_h/T_s
1	N.S.	M	B.H.	A.H.A.I.	64	13	67	6	11
2	B.R.	F	L.M.I.	A.H.A.I.	74	0	63	11	5,7
3	O.S.	F	L.M.Lc.	A.H.A.I.*	74	0	54	8	6,7
4	S.D.	F	L.A.L.	A.H.A.I.	74	5	20	5	4
5	P.P.	M	L.A.L.	A.H.A.I.	3	63	7	0,5	14
6	G.G.	F	L.L.C.	A.H.A.I.	84	8	64	23	2,7
7	S.A.	F	B.H.	A.H.A.I.*	78	5	50	18	5
8	E.G.	M	L.M.Lc.	A.H.A.I.			18	4	4,5
9	S.C.	M	B.H.	A.H.A.I.	62	3	60	18	3,3
10	D.A.	F	Sarcoidoză	A.H.A.I.*	76	24	67	15	4,4
11	I.L.	F	L.H.C.	A.H.A.I.** T.B.C.	53	0	36	5	7,2
12	S.A.	M	L.H.C.	A.H.A.I.	45	0	17	31	0,5
13	C.D.	F	L.H.C.	A.H.A.I.			55	3	18,3

* A.H.A.I. precede L.M.
** A.H.A.I. asociat cu T.B.C.
L.H.C. = leucemie *hairy-cell* (cu celule păroase)
L.M.I. = limfom malign imunoblastic
L.M.Lc. = limfom malign limfocitar

Scanned with OKEN Scanner

răspund, aceştia din urmă putînd fi candidaţii unor noi forme de terapie, ca terapia biologică cu Ac.m. specifici citotoxici sau cu factori stimulatori de diferenţiere, ca esterii de forbol, care determină o remisiune prin diferenţiere spre limfocite normale. Subcapitolul următor sintetizează această posibilitate de terapie biologică cu Ac.m.

Imunoterapia prin manipularea selectivă a subseturilor T-celulare

Pe lîngă utilizarea lor în imunodiagnostic, Ac.m. pot servi şi ca instrumente terapeutice. Aceşti factori biologici pot avea efecte selective asupra subseturilor T-celulare individuale şi astfel vor putea fi utilizate în scopul modificării raportului T_4/T_8. Anticorpul anti-T_3 (CD-3) poate servi ca agent imunosupresor important, deoarece el blochează răspunsul proliferativ al limfocitelor T, atît la antigenele solubile cît şi de suprafaţă celulară. Sînt suficiente 10^4 molecule de anti-CD_3/ celulă pentru a inhiba aceste răspunsuri, atunci cînd sînt adăugaţi precoce în cultură. De asemenea, anti-CD_3 blochează abilitatea celulelor T de a asigura *help* limfocitelor B autologe T-dependente. Anticorpii anti-CD_3 s-au dovedit deja utili în prevenirea şi abrogarea rejecţiei de alografă renală la om. Deşi lunar se publică 300—400 articole legate de problema aplicării clinice a Ac.m., sînt puţine celule ce se referă la efectele terapeutice. Acest fapt se datorează în parte noutăţii tehnologiei, iar pe de altă parte unor probleme nerezolvate legate de obţinerea unor Ac.m. de mare afinitate şi generarea Ac.m. umani (4).

Cele mai noi cercetări legate de terapia cancerului cu Ac.m. se referă la utilizarea imunotoxinelor (lanţul A din rinichi) legate de Ac.m. În felul acesta Ac.m. recunoaşte specific celula-ţintă, iar imunotoxina o lizează. Ac.m. sînt utilizaţi deja în transplantul autolog de măduvă osoasă şi vor avea un rol important în terapia bolilor autoimune. Ac.m. antiidiotip sînt deja utilizaţi în terapia unor forme de leucemii (49).

G. Boli maligne ale limfocitului B

Leucemiile şi limfoamele B-celulare erau definite prin prezenţa Ig citoplasmatice sau a Ig monoclonale de suprafaţă celulară. Cu ajutorul Ac.m., aceste boli au putut fi mai bine studiate prin evidenţierea antigenelor restricţionate celulei B normale şi maligne. Aceste antigene se disting de cele descrise anterior drept markeri asociaţi celulei B (DR, sIg, Fc şi C_3). Markerii restricţionaţi liniei B sînt: B_1, B_2, B_4 şi PC-1. Antigenele asociate celulelor B sînt exprimate şi de alte celule limfoide sau mieloide: DR, CALLA, T_1, T_{10} şi PCA-1 (tabelul I).

Antigenele restricţionate şi asociate celulei B maligne relevă modele distincte de exprimare antigenică în fiecare grup de tumori histologic definite. Astfel, celulele tumorale B pot fi divizate în trei sugrupe majore, ce corespund nivelului de diferenţiere a celulei B normale (25): 1) stadiul pre B-celular; 2) stadiul de mijloc; 3) stadiul celulelor B secretoare (tabelul I).

Leucemiile acute corespund stadiului pre-B de diferenţiere. Deşi morfologic identice, celulele leucemice se divid în 4 subgrupe fenotipic distincte în

Scanned with OKEN Scanner

funcție de exprimarea antigenelor DR, B_4, CALLA, B_1 și a lanțurilor cμ. Aceste antigene apar secvențial în ontogenia celulei B.

Rezultă că trei antigene B-restricționate (DR, B_4 și CALLA) apar în ontogenie înaintea lanțurilor cμ, considerate convențional caracteristice celulei pre-B. Cele 4 subgrupe fenotipice descrise pentru LAL sînt caracteristice celulelor crizei blastice din leucemia granulocitară cronică (LGC), ceea ce demonstrează că această celulă corespunde celor mai timpurii stadii din ontogeneza celulei B maligne.

Majoritatea leucemiilor și limfoamelor B corespund stadiului mediu de diferențiere a celulei B: leucemia limfocitară cronică (LLC) și limfoamele slab diferențiate. Ele corespund fenotipic celulei B imature, ce coexprimă antigenele DR, B_4, B_1, B_2, sIg și T_1. Celula B normală nu prezintă antigenul T_1. Diversitatea fenotipică a acestor celule ar putea explica diferențele de localizare de organ, cursul bolii și vîrsta de debut; deși din punct de vedere morfoclinic LLC pare a fi o entitate omogenă. Fenotipic, însă, există subgrupe ce nu exprimă Igs sau B_2, ceea ce demonstrează din nou că într-un grup morfologic definit pot fi identificate subgrupe, bazate pe eterogenitatea imunologică a suprafeței celulare.

Limfoamele limfocitice slab diferențiate (difuze și nodulare) corespund de asemenea stadiului II de diferențiere. Limfomul slab diferențiat nodular, spre deosebire de cel difuz și LLC exprimă antigenul CALLA, ce este unic în comportarea sa: este exprimat în formele timpurii ale LAL, apoi dispare și reapare numai în limfomul slab diferențiat nodular. Exprimarea antigenului CALLA corelează cu gradul rearanjării genelor Ig, sugerînd că în diferențierea B normală, CALLA este exprimat numai după ce comiterea genetică spre linia B a avut loc. Este posibil că aceste două subtipuri de limfoame să fie derivate din populații B-celulare distincte. Faptul că CALLA poate fi exprimat de celulele centrilor germinativi din foliculii secundari ai ganglionului limfatic normal, sugerează că limfomul nodular își are originea în acest tip de celule. De asemenea, și limfomul slab diferențiat difuz prezintă o eterogenitate fenotipică clară, definită de prezența sau absența Igs și/sau a antigenului B_2. Limfomul nodular mixt este fenotipic identic cu cel difuz. Rezultă că tumori histologic definite sînt fenotipic eterogene. Mai mult, eterogenitatea antigenică sugerează că tumori B-celulare comparabile histologic pot fi derivate din populații limfocitare unice sau distincte. Înțelegerea funcției acestor antigene va duce la înțelegerea eterogenității lor.

Stadiul III de diferențiere a celulei B pare a fi mult mai omogen în cadrul fiecărei grupe histologic definite și include: limfoamele difuze și nodulare cu celule mari *(large cells)*, macroglobulinemia Waldenström și tumorile plasmocitare. Limfoamele *large cells* par să corespundă limfoblastelor B transformate, tiparul antigenic fiind similar limfoblastului B normal „transformat", obținut prin tratarea limfocitului B cu PWM.

Celula Waldenström este prima celulă B ce prezintă antigene asociate plasmocitului (T_{10}, PCA-1) și antigene restricționate acestuia (PC-1). Coexprimarea antigenelor B-celulare și plasmocitare reprezintă o formă de tranziție de la o celulă B malignă la plasmocitul malign. Pierderea antigenelor B și exprimarea PCA-1 și PC-1 în discraziile plasmocitare corelează cu trecerea limfocitului B la plasmocit (*in vitro* acest fenomen se petrece în prezența PWM). Celula mielomatoasă — celulă B diferențiată terminal — exprimă uniform antigenele T_{10}, PCA-1 și PC-1.

Scanned with OKEN Scanner

1. KOHLER G., MILSTEIN C. — Nature (Lond.), 1975, 256, 7.
2. DE ST. PROTH F.S., SCHEEDEGGER D. — J. Immunol. Methods, 1980, 35, 1, 21.
3. KWAN S.P., YELTON D.E., SCHARFF M.D. — In: Genetic Engineering: Principles and Methods (Setlow J.K., Hollaender A. red.), vol. 2, 31, 46, Pergamon Press, New York, 1980.
4. RONALD A., DE PHINHO M.D., LORI B., FELDMAN B.S., MATTHEW D., SCHARFF M.D. — Ann. Int. Med., 1986, 104, 225.
5. REINHERZ E.L., SCHKOSSMAN S.F. — In: T-Lymphocytes today (R. Inglis red.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam — New York — Oxford, 1983, p. 104.
6. VAN WAUWE J.P., GOOSENS J. — Immunology, 1981, 42, 157.
7. INDIVIERI F., RUSSO N.D.K., QUARANTA C., PELLEGRINO H., FERRONE M.D. — J. Immunol. Methods, 1980, 4, 343.
8. MASON R.J., STEWART K.N., POWER P.A., MACLEAD A.M., CATTO G.R.D. — Immunol. Lett., 1983, 7, 157.
9. ROMAN STELA, MORARU I., GHETIE V. — Acta haemat., 1985, 73, 140.
10. DELSOL G., DE SAATE T., CAVERIVIÈRE P., VOIGT J.J., ANGELIN E., RIGAL-HUGUET F. — Ann. Pathol., 1984, 4, 165.
11. CAVERIVIÈRE P., DE SAATI T., VOIGT J.J., DELSOL G. — Presse Méd., 1985, 14, 1 891.
12. DONILLARD JEAN Y., HOFFMAN T. — In: Basic facts about hybridomas (L. Schwartz Ed.).
13. REINHERZ E.L., MEUER S.C., SCHLOSSMAN S.F. — In: T-Lymphocytes today (R. Inglis red.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam — New York, Oxford, 1983, p. 26.
14. REINHERTZ E.L., SCHLOSSMAN S.F., In: T-Lymphocytes today (R. Inglis red.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, New York, Oxford, 1983, p. 104.
15. REINHERTZ E.L., KUNG P.C., GOLDSTEIN G., SCHLOSSMAN S.F. — J. Immunol., 1979, 123, 2 894.
16. REINHERZ E.L., KUNG P.C., GOLSTEIN G., LEVEY R.H., SCHLOSSMAN S.F. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1980.
17. REINHERZ E.L., KUNG P.C., GOLDSTEIN G., SCHLOSSMAN S.F. — J. Immunol., 1980, 124, 1 301.
18. SOSMAN Y.J., INGOJERN O. — J. Immunol., 1980, 125, 2 402.
19. PLATSONCAS C.D. — Analysis of human natural killer cells by monoclonal antibodies, Academic Press Inc., New York, 1982.
20. TERHORST C — Biochemical Studies of human T-cell differentiation markers. First Annual Congress for Hybridoma Research, 1982, 1, 176.
21. SCOLLAY R. — In: T-Lymphocytes today, (R. Inglis red.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, — New York — Oxford, 1983.
22. PHILLIPS J.H., BABCOCK G.F. — Imm. Letters, 1983, 6, 3.
23. HERBERT A.G., WATSON J.D. — Immunol. Today, 1986, 7, 3.
24. GROSSMAN Z., HERBERMAN R.B. — Cancer Res., 1986, 2 651.
25. ANDERSON M., KENETH C. — Blood, 1984, 63, 6.
26. PHILLIPS J.H., LANIER L.L. — J. Immunol., 1986, 136, 5.
27. TALAL N. — In: T-Lymphocytes today (R. Inglis red.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam — New York — Oxford, 1983.
28. JEFFREY L. — Scientific American Nov., 1985, p. 84.
29. WALDMANN T.A. — Progress in Immunology (Fifth International Congress of Immunology), Ed by Yuiki Yamamura and Tomio Tada, Academic Press Inc., New York, 1983.
30. SIMPKINS H., KIPROV D.D., DAVIS J.L., MURAND P., PUHE S., GRAHN E.P. — Blood, 1985, 65, 1.
31. DENG C.T., TERASAKI P., CHIA J., BILLING K. — Lancet, 1982, 1, 10.
32. SCHNEIDER C., SUTHERLAND R., NEWMAN R., GREAVES M.F. — J. Biol. Chem. 1988.
33. BEVERLEY P.C.L. — Hematological Oncology, 1984, 2, 139.
34. GREAVES M.F., BELL R., AMESS J., LISTER T.A. — Leukaem. Res., 1988.
35. PANDOLFI F., SEMENZATO G., DE ROSSI G. — Clin. Immunol. Immunopat., 1982, 24, 330.

Scanned with OKEN Scanner

Crioglobulinemiile

ŞT. BERCEANU • M. VOICULESCU • R. GOLOGAN

Crioglobulinemiile sînt un sindrom clinicobiologic, caracterizat prin afectare vasculară sistemică (cutanată, seroasă, pulmonară, cardiacă, digestivă, sistem nervos central etc.) şi/sau hipervîscozitate sanguină, secundară precipitării reversibile a unor globuline la temperaturi sub 37°C. Patologia crioglobulinemiilor este în principal determinată de proprietatea lor de a activa complementul seric şi de a forma macroagregate, cu creşterea vîscozităţii sanguine, pînă la întreruperea circulaţiei într-un teritoriu dat.

Crioglobulinele sînt imunoglobuline sau complexe formate din două sau mai multe tipuri de imunoglobuline, dintre care cel puţin una termoprecipitabilă reversibil sub 37°C, la care în anumite condiţii se asociază complementul şi diverse antigene exogene (streptococic, HBs etc.) sau endogene (ADN, IgM etc.). Crioglobulinele fac parte, împreună cu criofibrinogenul, fibronectinul, complexul proteină C reactivă — albumină, din grupul aşazis al crioproteinelor (tabelul I):

TABELUL I

CRIOPROTEINELE ŞI STRUCTURA IMUNOHISTOCHIMICĂ A CRIOGLOBULINELOR

I. Criofibrinogen
II. Criofibronectin
III. Complex proteină C reactivă — albumină crioprecipitabil

A. simple
- IgG
- IgM
- IgA

B. mixte, monoclonale sau policlonale
- IgG + IgG
- IgG + IgM + complement
- IgG + IgM + alfa-2-macroglobulină
- IgG + IgA
- IgG + IgA + IgM
- IgG + C_{1q}
- IgM + IgG
- IgM + IgG + ADN etc.

TABELUL II

BOLI ASOCIATE CU CRIOGLOBULINEMIE (BROUET, 1983; DAMMACCO ŞI COLAB., 1986; GALLO ŞI COLAB., 1986)

I. *Boli infecţioase*	
A. *virale:*	
— hepatita acută cu virus A	85—93%
— hepatita acută cu virus B	80—95%
— hepatita acută cu virus NANB	
— mononucleoza infecţioasă	40—65%
— adenoviroza	
— rubeola	
— infecţia cu virusul limfotrop uman tip III etc.	
— infecţia cu citomegalovirus	
B. *bacteriene:*	
— streptococice	20—40%
— sifilis	
— boala Lyme	
— lepra lepromatoasă	
— limfogranulomatoza benignă	
— endocardite	25—35%
C. *parazitare:*	
— malaria	
— toxoplasmoza	
— echinococoza	
— schistosomiaza	
— leishmanioza	
D. *fungice:*	
— coccidoidomicoza	
II. *Vasculite*	
— LED	35—40%
— sclerodermia sistemică	40%
— sindrom Sjögren	60—70%
— boala Behçet	
— poliartrita reumatoidă	15—38%
— spondilita anchilopoietică	
— polimiozita	
— purpura Henoch-Schönlein	30—55%
— poliarterita nodoasă	
III. *Boli hepatice cronice*	
— hepatita cronică	15%
— ciroza hepatică	
IV. *Boli limfoproliferative*	
— mielomul multiplu	
— macroglobulinemia Waldenström	
— leucemia limfatică cronică	
— limfoame	
V. *Diverse*	
— sarcoidoza	
— fibroze pulmonare	
— tiroidita autoimună Hashimoto	
— pemfigusul vulgar	
— boala celiacă	
— rectocolita ulcero-hemoragică	
Crioglobulinemia familială	
Crioglobulinemia esenţială	

Scanned with OKEN Scanner

Crioglobulinele se găsesc în mod normal în ser în concentrații sub 30—80 micrograme/ml (Brouet și colab., 1974; Dammaco și colab., 1986). Valori de peste 100 micrograme/ml sînt prezente la 20% din populația aparent sănătoasă. Nu există o corelație între titrul crioglobulinelor, nivelul complexelor imune circulante, modificările serologice și manifestările clinice, întrucît potențialul lezional al crioglobulinelor și al complexelor imune circulante, precum și rata de îndepărtare a acestora, depind de clasa anticorpilor, sarcina electrică, afinitate, solubilitate, raport antigen/anticorp, dimensiuni, capacitatea de *clearance* imun al sistemului macrofagic splenic și hepatic (Bombardieri, 1986). Concentrația crioglobulinelor la un moment dat este rezultanta dintre rata producției și rata îndepărtării acestora prin fagocitoză, autocatabolism, excreție și fixare. În bolile infecțioase acute, deși frecvența și titrul crioglobulinelor este mare, modificările clinice sînt relativ rare, întrucît crioglobulinele sînt rapid eliminate.

Crioglobulinemia simptomatică se întîlnește mai frecvent la femei, în decada a 3-a și a 4-a de viață (Invernizzi și colab. 1986)., Etiologia crioglobulinemiilor este variată. În tabelul II redăm frecvența crioglobulinemiei în diverse boli.

Ponderea croglobulinemiilor esențiale în cadrul crioglobulinemiilor variază între 16 și 57% (Franklin, 1980; Invernizzi și colab., 1986). După un interval de urmărire de 3—17 ani, 40% din crioglobulinemiile esențiale rămîn mai departe aparent primitive, în timp ce restul de 60% sînt în 3/4 din cazuri boli hepatice cronice, recunoscute tardiv, iar 1/4 sindroame limfoproliferative cu agresivitate redusă (Gorevic și colab., 1980; Bombardieri și colab., 1986; Monti și colab., 1986).

Încă din 1965, Berceanu și colab. remarcau frecvența afectării hepatice (50%) la un grup de bolnavi cu angeită necrozantă și disproteinemie marcată de cauză neprecizată.

Patogeneză. Mecanismele care stau la baza apariției crioglobulinelor sînt controversate. Studii imunohistochimice au arătat că structura crioglobulinelor este eterogenă și că între compoziția acestora, etiologie, comportament biochimic, expresie clinică și prognostic există o legătură. Brouet (1974) propune o clasificare imunohistochimică a crioglobulinelor, care totodată oferă avantajul orientării rapide asupra diagnosticului etiologic și tratamentului (tabelul III):

TABELUL III

CLASIFICAREA IMUNOHISTOCHIMICĂ A CRIOGLOBULINEMIILOR (BROUET, 1974)

I.	Tipul I sau crioglobulinemia simplă
II.	Tipul II sau crioglobulinemia mixtă cu un component monoclonal
III.	Tipul III sau crioglobulinemia mixtă cu ambele componente monoclonale

Tipul I de crioglobulinemie reprezintă 20—25% din totalul crioglobulinemiilor, este asociat în principal bolilor limfoproliferative și se caracterizează prin prezența unui singur tip de Ig cu caracter monoclonal. În ordinea frecvenței s-au identificat IgM, IgG — subtipurile gama$_2$ și gama$_3$ — și ocazional gama$_1$ sau IgA (Lightfoot, 1985; Dammacco și colab., 1986). Crioglobulinele de tip I se găsesc de regulă în concentrații ridicate (1—20 mg%),

Scanned with OKEN Scanner

precipită rapid sub formă de cristale sau flacoane chiar și la temperaturi relativ ridicate, imediat sub 37°C, cresc în mod remarcabil vîscozitatea sanguină și produc sindrom hemoragipar, fenomen Raynaud, tromboze arteriolare, necroze și ulcerații distale, insuficiență cardiacă prin creșterea impedanței ventriculare și ejecție, afectare renală sub formă de depozite intracapilare cu conținut proteic, tulburări neurologice centrale și periferice, amauroză etc. Întrucît crioglobulinele de tip I activează slab complementul, vasculita este rară.

Tipul II de crioglobulinemie se caracterizează prin prezența de crioglobuline mixte, adică un complex de două imunoglobuline, dintre care una, de obicei IgM, monoclonală și cu activitate antiidiotipică (factor reumatoid), iar cealaltă policlonală și cu rol de antigen. Cele două Ig sînt legate între ele prin legături necovalente, condiție obligatorie pentru a se produce crioprecipitarea (crioglobuline incomplete). Componentul crioprecipitabil din sistem este imunoglobulina antiidiotipică monoclonală reprezentat în ordinea frecvenței de IgM, IgG și rar IgA (Frankin, 1980). Cuplarea Ig antiidiotipice cu fragmentul Fc al celei de a doua Ig induce o rearanjare sterică, cu expunerea grupărilor hidrofobice și scăderea solubilității complexului (Dammacco și colab., 1986). Ponderea tipului II de crioglobulinemie în cadrul crioglobulinemiilor este de 25—40% și se asociază în majoritatea cazurilor bolilor limfoproliferative. Concentrația de crioglobuline variază între 1 și 5 mg% cu precipitare rapidă de tip floconos. Simptomatologia clinică este asemănătoare celei a tipului I de crioglobulinemie, cu deosebirea că vasculita este mai frecvent observată. Factorul reumatoid crioprecipitabil posedă, cu excepția unui singur caz cunoscut, lanțuri ușoare de tip K și o capacitate mai mare de a activa complementul seric, față de factorul reumatoid clasic (Gamble și Ruggles, 1978; Dammacco și colab., 1986).

Tipul III de crioglobulinemie reprezintă 40—50% din totalul crioglobulinemiilor și, spre deosebire de tipul II de crioglobulinemie, ambele Ig din sistem sînt policlonale. Crioglobulinemia de tip III se observă în cadrul bolilor infecțioase, vasculitelor, bolilor hepatice cronice, sarcoidozei, fibrozelor pulmonare etc. unde constituie principalul tip de crioglobulinemie (Berceanu și colab., 1985) (Lightfoot, 1985; Giacco și colab., 1986; Galli și colab., 1986; Monti și colab., 1986).

În tipul III de crioglobulinemie, complexul crioprecipitabil conține pe lîngă cele două imunoglobuline policlonale, complement și diverse antigene. Studii imunohistochimice efectuate de Berceanu și colab. încă din 1981 au relevat prezența de IgM, IgG, C_4 și ADN la bolnavii cu LES sau antigen HBs în hepatopatiile cronice cu purpură disglobulinemică (tabelele IV și V). Este interesant de semnalat că în glomerulonefrită poststreptococică, crioglobulinele din ser sau din complexele imune depuse glomerular nu conțin antigene streptococice, ceea ce sugerează că singurul antigen din sistem este imunoglobulina antistreptococică, față de care apar imunoglobuline antiidiotipice (Berceanu, 1981).

Mai multe ipoteze încearcă să explice geneza crioglobulinelor. După unii autori, crioglobulinele sînt constituenți obișnuiți ai plasmei, a căror producție crește excesiv, secundar unui stimul neoplazic (sindroamele limfoproliferative), tulburări de imunoreglare cu deprimarea unor clone autoreactive normal interzise (vasculitele autoimune, hepatită cronică autoimună etc.) sau hiperimunizării prin stimulare antigenică susținută și intensă a limfoci-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

VARIAȚIA PROTEINELOR DIN SER ȘI CRIOPRECIPITAT ÎN CRIOGLOBULINEMII

Nr. crt.	Pt. (g%)	%	Imonuglobuline					
			ser (mg %)			criopp. (mg /100 mg crio)		
			IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	8,8	17	1 125	198	677	340	45	590
2	4,4	17	804	71	1 185	101	1	232
3	8,8	26	1 608	142	338	187	2	310
4	6	16	1 125	25	508	68	3,5	21
5	6,9	13	643	113	457	80	<20	—17
6	6,8	15	562	35	931	26	0,4	22
7	8,8	25	1 125	35	3 388	→	↓ ↓	
8	5,8	16	804	99	677	101	1	84
9	6,2	8	562	35	338	20	0,5	24
10	8	39	562	99	4 658	11	0,2	9
11	14,2	4	3 055	71	9 317	30	0,2	91
12	7,7	19,6	804	99	4 658	57	1	96
13	7	26	1 125	284	474	4	24	10
14	6,3	14,9	771	96	516	24	2	63
15	6,4	8,3	562	25	169	96	3	84
16	7,7	17,1	1 125	568	677	36	0,6	21
17	6,8	23	804	198	677	34	48	29
18	6,6	14	1 125	198	118	70	1	40
19	9	26	1 608	284	1 125	67	1	3

TABELUL V

VARIAȚIA COMPLEMENTULUI ȘI FACTORUL REUMATOID DIN SER ȘI CRIOPRECIPITAT ÎN CRIOGLOBULINEMII

Nr. crt.	Complement		Factor reumatoid			
	(mg/100 ml) ser	(mg/100 mg crioprecipitat	Latex		Waller-Rose	
			ser	criopp.	ser	criopp.
1	64	abs.	1/20	1/320	<1/10	1/10
2	30	22	1/320	1/320	1/320	1/10
3	72	abs.	abs.	abs.	1/60	1/20
4	50	abs.	1/80	1/160	1/320	1/80
5	62	34	1/320	abs.	abs.	abs.
6	31	7	1/1280	1/1280	1/10	1/10
7	60	222	1/320	1/1280	1/40	<1/10
8	35	abs.	1/1280	±1/640	1/40	1/20
9	40	abs.	1/160	1/80	±1/40	1/40
10	48	abs.	1/1280	<1/10	1/320	<1/10
11	52	abs.	1/1280	1/1280	1/20	1/10
12						
13	45	abs.	1/40	1/40	1/40	<1/10
14	23	abs.	1/1280	1/1280	abs.	abs.
15	50	80	1/160	<1/10	1/160	<1/10
16	59	1	1/160	abs.	<1/10	<1/10
17	90	abs.	1/1280	1/1280	1/40	<1/10
18	40	abs.	1/320	1/320	1/20	1/10
19	80	4		1/10	1/10	<1/10

Scanned with OKEN Scanner

telor B cu antigene virale, bacteriene etc., posibilitate întrevăzută de Berceanu încă din 1965 (Levo, 1977; Lightfoot, 1985; Dammacco și colab., 1986). Astfel, între persistența infecției virale B și nonA nonB în hepatita acută, a infecției streptococice în endocardită bacteriană, a echinococozei și a spirochetozei în boala Lyme pe de o parte și prezența crioglobulinelor pe de altă parte, există o strînsă corelație (Galli, 1986; Monti și colab., 1986; Invernizzi și colab., 1986). Se presupune că stimularea antigenică prelungită a limfocitelor B generează IgG defective și antigenice sau IgG normale, dar care devin antigenice după fixarea antigenului viral sau bacterian. Alți autori postulează că tulburări de imunoreglare la indivizi predispuși genetic sau mutații spontane la nivelul clonelor limfocitare determină dereprimarea unor clone limfocitare autoreactive, normal interzise, cu apariția de IgM cu activitate antiidiotipică (Franklin, 1980; Lightfoot, 1985). Studiul subpopulațiilor limfocitelor T a arătat că în crioglobulinemiile esențiale procentul și valoarea absolută a limfocitelor T_4 circulante este scăzut, în timp ce în crioglobulinemiile secundare procentul și valoarea absolută a limfocitelor T_8 este redus cu creșterea raportului T_4/T_8 (Galli și colab., 1986).

În ultimii ani se subliniază importanța scăderii capacității de *clearance* imun al macrofagelor splenice și hepatice în apariția crioglobulinemiilor, îndeosebi în hepatopatiile cronice (Dienstag și colab., 1985; Ciobanu și colab., 1985). Cele două ipoteze, a supraproducției și a diminuării *clearance*-ului imun, nu se resping mutual. Stările de hiperimunizare pot afecta la un moment dat capacitatea de fagocitoză a macrofagelor prin suprasaturare, tot așa cum diminuarea congenitală sau cîștigată a *clearance*-ului imun macrofagic favorizează persistența antigenelor și hiperimunizarea. Nivelul crioglobulinelor la un moment dat reflectă în ultimă instanță raportul între cantitatea produsă și aceea înlăturată. Între anumite limite, prezența crioglobulinelor este considerată normală. Titruri mai mari de 100 microg./ml, cu caracter pasager, sînt lipsite de nocivitate. Persistența crioglobulinelor, chiar și în titruri moderate, are o mai mare semnificație patogenică. Astfel, frecvența crioglobulinelor la bolnavii cu hepatită acută virală cu virusul A, după prima săptămînă de boală este de 91% cu titrul mediu de 70 ± 116 microg./ml și descrește după a treia săptămînă la 29,4% cu tritrul mediu de 18 ± 9 microg./ml față de 46,3% cu $19{,}2 \pm 16{,}3$ microg./ml după prima săptămînă și 10,5% cu $15{,}4 \pm 7$ microg./ml după a treia săptămînă în hepatita acută cu virus nonA nonB și 73,4% cu $19{,}9 \pm 9{,}8$ microg./ml după prima săptămînă de boală și 34% cu $15{,}9 \pm 9{,}1$ microg./ml după a treia săptămînă la bolnavii cu hepatită acută cu virusul B. Nici unul dintre purtătorii sănătoși HBs cu anticorpi anti-HBs prezenți nu prezentau crioglobuline. Aceste date arată că rata de negativare a crioglobulinelor este mai mică în hepatita acută cu virusul B recunoscută pentru gravitatea și frecvența ridicată a cronicizărilor și că persistența virusului în stare replicativă este o condiție importantă în apariția crioglobulinelor (Galli și colab., 1986).

Potențialul patogen al crioglobulinelor este sugerat de numeroase observații. Astfel, la bolnavii cu endocardită bacteriană subacută, între nivelul crioglobulinelor exprimat prin procentul de criocrit, titrul complementului seric și gradul de afectare renală s-a constatat o corelație semnificativă statistic. De asemenea, 78% dintre bolnavii cu glomerulonefrită acută poststreptococică au crioglobuline, față de nici unul într-un lot de control, fără afectare renală. După 3 luni, dintre primii, două treimi nu mai au crioglobuline

Scanned with OKEN Scanner

și evoluează clinic favorabil, în timp ce restul cazurilor cu crioglobulinemie au filtratul glomerular scăzut și modificări ale sedimentului urinar (Lightfoot, 1985). Unii autori susțin că în LED nu există o corelație între nivelul crioglobulinelor și prezența sau gravitatea afectării renale (DelGiacco și colab., 1986). Noi nu am găsit afectarea renală mai severă la bolnavii cu LED și crioglobulinemie, față de aceia fără crioglobulinemie, dar aceasta nu exclude importanța patogenică a crioglobulinelor în nefropatia lupică, întrucît au fost cercetate crioglobulinele circulante și nu crioglobulinele depuse glomerular (Voiculescu, 1987).

În aceste studii analiza statistică verifică de fapt dacă între variabile există o legătură, fără a preciza natura acestei legături. Este de remarcat că lipsa unei corelații între nivelul crioglobulinelor, titrul complementului total seric și prezența afectării renale poate fi determinată de diferența între temperatura la care se produce crioprecipitarea și activarea optimă a complementului seric. Astfel, sub 30°C C_3 convertaza este inactivată, așa încît în unele nefropatii crioglobulinemice C_{1q} și C_4 sînt scăzute, iar C_3 normal (Tarquitino și Ponticelli, 1982).

Studii analitice au demonstrat că *crioglobulinele mixte* sînt de fapt *complexe imune*. Anticorpul din sistem este reprezentat de factorul reumatoid crioprecipitabil, care recunoaște ca antigen fragmentul Fc al unei a doua imunoglobuline. Pe acesta din urmă se află fixate uneori diverse antigene virale, bacteriene, ADN etc. (Berceanu, 1981). Astfel, analiza imunohistochimică a crioglobulinelor în LED a demonstrat prezența ADN-ului nativ dublu-catenar în concentrații de peste 100 de ori mai mari decît acelea din ser, în timp ce la bolnavii cu poliarterită nodoasă s-a găsit antigenul HBs, iar în mononucleoză virusul Epstein-Barr (Levo, 1977; Berceanu și colab., 1981; Ortega Gonzales, 1984). De asemenea, cu ajutorul unor seruri anticomplementare s-au identificat în structura crioglobulinelor mixte (Berceanu și Gologan) C_{1q} și C_4 (Invernizzi, 1983). Examenul în microscopie electronică a unor biopsii cutanate, renale, pulmonare provenite de la bolnavi cu crioglobulinemie și vasculită cutanată, afectare renală sau pulmonară a relevat prezența de depozite electronodense sugestive pentru complexele imune (Franklin, 1980). Corespunzător depozitelor electronodense, s-au identificat cu seruri specifice marcate de fluorescență IgM, IgG, C_{1q} și C_4 (Kohler și colab., 1974). Aceste observații sugerează că vasculita acută necrozantă din crioglobulinemie este mediată de complexe imune. Dealtfel, între vasculita crioglobulinemică și vasculita din fenomenul Arthus sau Sanarelli-Schwartzmann există numeroase similitudini anatomopatologice (Berceanu și colab., 1965).

Mecanismul crioprecipitării reversibile rămîne o enigmă. Precipitarea proteinelor este dependentă de concentrația acestora și de prezența unor factori serici, care favorizează precipitarea (fibronectinul) sau dimpotrivă o inhibă (hiperosmolaritatea, pH-ul mai mic de 6 sau peste 8, agenții alchilanți, substanțele reducătoare, albumina). Se presupune că în raport cu temperatura, crioglobulinele își modifică conformația sterică și își sporesc sau reduc numărul grupărilor hidrofobice și deci respectiv devin insolubile sau solubile (Berceanu și colab., 1981). Analiza structurii primare a relevat că crioglobulinele IgM monoclonale au lanțuri ușoare de tip K, cu excepția unui singur caz, IgG lanțuri grele de tip $gama_3$, iar crioglobulinele policlonale tip III lanțuri ușoare cu un conținut redus de serine și gruparea polizaharidică

Scanned with OKEN Scanner

lipsită de acid sialic (Dammacco şi colab., 1986). Indiferent de particularităţile structurale ale crioglobulinelor, cu cît concentraţia acestora este mai mare, cu atît viteza de crioprecipitare este mai ridicată şi temperatura prag de precipitare mai apropiată de temperatura normală a corpului (Terantino şi Ponticelli, 1982). Un rol deosebit revine însă factorilor serici, care scad solubilitatea (fibronectinul) sau previn precipitarea (pH-ul, albuminele etc.) astfel încît între comportamentul *in vivo* şi *in vitro* al crioglobulinelor există deosebiri (Berceanu şi colab., 1981).

Tabloul clinic al crioglobulinemiilor este divers şi determinat de creşterea vîscozităţii sanguine, vasculita sistemică şi manifestările bolii de bază. În mod caracteristic temperatura scăzută provoacă sau agravează simptomatologia. În tipul I şi II de crioglobulinemie, tabloul clinic este dominat de sindromul de hipervîscozitate sanguină, exprimat prin cefalee, ameţeli, tulburări de vedere, dispnee, tulburări ale stării de conştienţă, stupor, comă, hemoragii etc. Examenul fundului de ochi relevă venule fragmentate cu aspect de „cîrnăciori" şi hemoragii retiniene. Tipul III de crioglobulinemie este caracterizat prin predominanţa vasculitei sistemice, cu determinări cutanate (urticarie la frig, purpură, livedo reticularis, ulceraţii, gangrenă etc.), fenomen Raynaud, vasculită pulmonară (sputе hemoptoice, hipertensiune arterială pulmonară etc.), modificări cardiace (pericardită, miocardită, coronarită, infarct miocardic etc.), hepatice (infiltrate perivasculare portale, hepatite), intestinale (infarct mezenteric, perforaţie intestinală), renale (glomerulonefrită proliferativă focală sau difuză, afectare tubulointerstiţială etc.), nervoase centrale (vasculită cerebrală cu hemipareză, crize epileptice etc.) şi periferice (polinevrită senzitivo-motorie), articulare (artralgii) (tabelul VI). Crioglobulinemia mixtă esenţială se recunoaşte clinic prin triada: purpură, artralgii, oboseală, descrisă de Meltzer în 1966, la care se mai adaugă afectarea renală prezentă la 40—60% din cazuri (Tarantino, 1982).

În tipul I de crioglobulinemie s-au descris rar ulceraţii parcelare, uneori cu evoluţie severă spre gangrenă, localizate distal, la nivelul membrelor inferioare, datorită trombozelor arteriale din cadrul sindromului de hipervîs-

TABELUL VI

FRECVENŢA PRINCIPALELOR MANIFESTĂRI CLINICE ÎN CRIOGLOBULINEMII

— purpură: 90%
— hepatomegalie: 70%
— artralgii: 60%
— oboseală: 60%
— splenomegalie: 50%
— proteinurie: 50%
— insuficienţă renală: 40%
— hipertensiune arterială: 35%
— glomerulonefrită: 35%
— fenomen Raynaud: 30%
— ulcere gambiere: 30%
— urticarie: 20—25%
— febră: 20%
— polinevrită: 15—20%
— vasculită mezenterică: 5—10%
— pericardită: 1—2%
— pleurezie: 1—2%

Scanned with OKEN Scanner

cozitate sanguină (Gentiloni și colab., 1985). Vasculita cutanată din tipul II și III de crioglobulinemie are aspect histologic leucocitoclastic și se exprimă clinic prin purpură nepruriginoasă, cu elemente papuloase (Brouet, 1983).

Patogeneza modificărilor neurologice centrale și periferice recunoaște ischemia ca principal factor, determinată fie de „înnoroirea" sîngelui, ca în tipul I și II de crioglobulinemie, fie de vasculita acută necrozantă. Polinevrita periferică senzitivo-motorie este secundară afectării micilor *vasanervorum* (Lightfoot, 1985).

Afectarea pulmonară, multă vreme ignorată în crioglobulinemii, se exprimă clinic prin tuse, spute hemoptoice, respirație șuierătoare și crize de astm bronșic. Într-un procent redus de cazuri vasculita pulmonară se complică cu hipertensiune arterială pulmonară.

Leziunile coronariene sînt localizate distal, pe coronarele mici, cu un diametru sub 1 mm. Pe un lot de 23 cazuri s-au descris: infarct miocardic acut la 3 cazuri, modificări ECG cu alterarea fazei de repolarizare, de tip ischemic la 13 cazuri, aritmii la 8 cazuri, hipertensiune arterială la 16 cazuri, hipertrofie ventriculară stîngă la 8 cazuri. În 5 cazuri, cauza decesului a fost cardiacă: infarct miocardic în 3 cazuri, insuficiență cardiacă congestivă ireductibilă în 2 cazuri (Maestroni și colab., 1986).

Afectarea hepatică în crioglobulinemie suscită numeroase controverse. Astfel, 40—65% din bolnavii cu crioglobulinemie au hepatomegalie și 84% din subgrupul crioglobulinemiilor mixte esențiale au modificări histologice hepatice (Monti și colab., 1986; Levo, 1977). Unii autori discută despre o așazisă hepatită crioglobulinemică, caracterizată histologic prin infiltrat inflamator nodular perivascular, format din limfocite, asemănător aceluia din limfoamele limfocitare B, prezența de crioglobuline în spațiul port și modificări la nivelul lobului hepatic, identice acelora observate în hepatitele cronice (Jori și Buonanno, 1981; Bombardieri și colab., 1986; Monti și colab., 1986). Argumentele, care sprijină ipoteza hepatitei provocate de crioglobuline sînt: absența anamnestică a oricărei suferințe hepatice anterioară detecției crioglobulinelor și aspectul vasculitei. Levo susține că infecția cronică cu virusul B sau nonA nonB, inaparentă clinic, provoacă stimularea antigenică intensă și susținută a limfocitelor T cu alterarea răspunsului imun și apariția de Ig cu activitate antiidiotipică (factor reumatoid) și conținut redus de acid sialic (crioprecipitabile). În același timp afectarea hepatică alterează *clearance*-ul imun al celulelor Kupffer astfel încît capacitatea de îndepărtare a crioglobulinelor formate este scăzută. Există un larg consens asupra rolului important pe care îl joacă sistemul macrofagic în epurarea crioglobulinelor, dar nu este bine precizat dacă defectul este congenital (deficit de interleukină 2) sau secundar suprasaturării macrofagelor. Indiferent de mecanismele care operează, crioglobulinele sînt complexe imune implicate în patogeneza vasculitei sistemice, care explică manifestările extrahepatice (cutanate, articulare, renale etc.) observate în hepatita cu virus B. Calitatea răspunsului imun și capacitatea de fagocitoză a macrofagelor sînt condiționate genetic, fapt sugerat de prezența mai frecventă a crioglobulinelor în anumite familii.

Afectarea renală joacă un rol important în crioglobulinemii. Principala cauză de deces în crioglobulinemia mixtă esențială o reprezintă insuficiența renală cronică (Adam și colab., 1973; Gorevic, 1980). În tipul I și II de crioglobulinemie s-au descris trombi proteici intracapilari formați din IgM, IgG și C_3 (Georgescu și Voiculescu, 1986). Afectarea glomerulară este mediată de

Scanned with OKEN Scanner

complexe imune circulante depuse glomerular și îmbracă aspectul de glomerulonefrită proliferativă, focală sau difuză. Analiza imunohistochimică a eluatului glomerular prelevat de la bolnavii cu LED și crioglobulinemie a demonstrat prezența de IgM cu proprietăți de factor reumatoid, IgG, C_{1q} C_4 și ADN nativ dublu-catenar (Ortega-Gonzales, 1984). Ocazional, s-au semnalat și leziuni tubulo-interstițiale, cu acidoză tubulară secundar vasculitei capilare peritubulare (Lo Spalluto și colab., 1962).

Vasculita intestinală survine rar în crioglobulinemii, dar poate fi cauză de deces prin hemoragie digestivă secundar ruperii unei arteriole mezenterice (Reza și colab., 1974).

Investigarea unei crioglobulinemii necesită parcurgerea a trei etape: confirmarea crioglobulinemiei și diferențierea ei de alte crioproteinemii, caracterizarea cantitativă și calitativă și precizarea bolii de bază.

Pentru a exclude rezultatele fals negative și pentru a evita subevaluarea cantitativă redăm în continuare protocolul de recoltare a sîngelui în scopul determinării crioglobulinelor:

1. Venopunctia se va efectua cu ajutorul unei seringi preîncălzite la +37°C.

2. Proba de sînge recoltat trebuie menținută la +37°C în timpul transportului și a coagulării sale.

— Aceste precauții sînt necesare pentru a anula orice pierdere artefactică de crioglobuline.

3. Nu este necesar ca pacientul să fie plasat în cameră încălzită la 37°C.

4. După separare, serul trebuie stocat la +4°C pentru cel puțin 7 zile. Numai după aceea poate fi exclusă prezența de crioglobuline.

— Crioglobulinele monoclonale în general precipită pînă în 24 ore la temperaturi relativ mai ridicate.

— Crioglobulinele mixte — în special cele de tip III — sînt prezente deseori în ser în concentrații relativ mici și *cer* prelungirea incubării la temperaturi joase pentru a putea fi detectate.

5. Nereușita detectării crioglobulinelor poate fi datorată:

— fie pierderii crioglobulinelor cu eritrocite, dacă coagularea sîngelui este lăsată să se petreacă sub 37°C (adică la temperatura camerei);

— fie greșelii de a nu se lăsa suficient timp pentru formarea crioglobulinelor (la rece).

6. Crioglobulinele interferează cu alți componenți serologici, din care cauză pot da erori în analizarea acestora.

De aceea, *înainte* ca serul să fie pus la +4°C (la rece) va fi separată proba în care se vor efectua determinările de complement, deoarece crioglobulinele precipitînd antrenează cu ele: C_1, C_2 și C_4 rezultînd la analiză un profil eronat al fracțiunilor complementului.

Tiparea crioglobulinelor se face prin dublă imunodifuzie, imunodifuzie radială Mancini, ultracentrifugare analitică în gradient de densitate sau imunoelectroforeză.

Tratamentul crioglobulinemiilor vizează suprimarea sintezei de crioglobuline, îndepărtarea crioglobulinelor deja existente, tratamentul vasculitei deja constituite.

În crioglobulinemiile secundare, suprimarea sintezei de crioglobuline se poate realiza uneori prin tratarea bolii de bază. Cele mai bune rezultate

Scanned with OKEN Scanner

s-au obținut în crioglobulinemiile secundare bolilor infecțioase, bacteriene și parazitare, unde îndepărtarea chirurgicală a focarului septic și chimioterapia antiinfecțioasă suprimă stimularea antigenică și sinteza de crioglobuline. Rezultatele sînt mai puțin bune în infecțiile virale, ca de exemplu în hepatita acută virală cu virus B și nonAnonB, la care inhibiția replicării virale cu interferon alfa și acyclovir (Zovirax) este în curs de evaluare. Rolul corticosteroizilor în hepatitele cronice active cu antigen HBs prezent este controversat, majoritatea autorilor contraindicînd corticosteroizii la subiecții cu antigenul HBs prezent, întrucît aceștia favorizează replicarea virală. Rămîne de precizat dacă la această categorie de bolnavi corticosteroizii pot fi totuși folosiți în cazul unor manifestări sistemice importante provocate de vasculită, sau dacă este mai judicioasă terapia cu ciclofosfamidă sau azatioprină.

În bolile limfoproliferative, polichimioterapia secvențială (MOPP*, COPP**, BACOP***, ABVD**** etc.), cu sau fără iradiere, reduce în mod eficient masa celulelor proliferante și, implicit, nivelul seric al crioglobulinelor.

Tratamentul imunosupresiv și plasmafereza au efect aditiv și nici una nu o poate înlocui pe cealaltă, întrucît se combină efectul prompt al îndepărtării crioglobulinelor prin plasmafereză cu efectul tardiv al imunosupresivelor. Întrucît asocierea factorului reumatoid, imunoglobulinei antigen și a complementului „la echilibru" este dependentă de produsul concentrației fiecăreia luată separat, reducerea cu 1/2 a nivelului reactanților imuni scade de 8 ori titrul complexelor imune circulante ($1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$) (Fauci, 1983).

Supresia sintezei de crioglobuline cu imunosupresive a dat rezultate neconvingătoare în crioglobulinemiile mixte esențiale. Se utilizează în mod curent asocierea: Prednison 1—1,5 mg/kg/corp/zi, zilnic cu Ciclofosfamidă 100—150 mg/zi, zilnic, 3—6 luni, sub controlul periodic al leucogramei. Este de dorit ca numărul de leucocite să nu scadă sub 2 500/mm³ și ca un criteriu al eficienței terapeutice să nu depășească 4 000/mm³. Bolnavii care dezvoltă complicații după tratamentul cu Ciclofosfamidă (cistită hemoragică) vor fi tratați cu Clorambucil (Leukeran) 4—6 mg/zi, zilnic timp de 2—6 luni, cu control periodic al leucogramei. Există părerea, neconfirmată prin studii comparative, că ciclofosfamida are un răspuns terapeutic mai bun decît clorambucilul (Fauci, 1983). În cazurile de crioglobulinemie cu vasculită cerebrală severă sau glomerulonefrită rapid progresivă s-a încercat, uneori cu rezultate bune, *pulse-therapy* cu metilprednisolon (1 g metilprednisolon intravenos, zilnic, 3 zile consecutiv, asociat cu prednison, 40 mg/zi, zilnic), sau administrarea, într-o doză unică, 0,5—0,75 grame ciclofosfamidă intravenos periodic, sub controlul leucogramei și hidratarea corespunzătoare a bolnavului, pentru a preveni cistita hemoragică.

Plasmafereza a adus un progres important în tratamentul crioglobulinemiilor. Metoda are calitatea de a îndepărta rapid și eficient reactanții imuni implicați în creșterea vîscozității sanguine și a vasculitei. Indicațiile plasma-

* *M* = mustin, *O* = oncovin (de fapt vincristine), *P* = procarbazidă, *P* = prednison.

** *C* = ciclofosfamidă.

*** *B* = bleomycine, *A* = adriamycină, *C* = ciclofosfamidă, *O* = oncovin, *P* = procarbazid.

**** *A* = adriamycină, *B* = bleomycină; *V* = vinblastine; *D* = decarbazine.

Scanned with OKEN Scanner

ferezei în sindromul de hiperviscozitate sînt: tulburările neurologice, tulburările de vedere, lipsa de răspuns la citostatice. Beneficiază de plasmafereză, de asemenea, bolnavii cu glomerulonefrită rapid progresivă prin vasculită necrozantă (Jones, 1985). La aceste categorii de bolnavi plasmafereza este considerată tratament de elecţie şi trebuie aplicată de urgenţă. Întrucît plasmafereza este o metodă terapeutică paliativă, ea trebuie întotdeauna asociată cu tratamentul imunosupresiv şi repetată periodic, întrucît efectele ei sînt pasagere. Unii autori au semnalat după curele de plasmafereză efectuate în absenţa tratamentului imunosupresiv, un *rebound* al răspunsului imun, cu creşterea importantă a titrului crioglobulinelor. De asemenea, este de reţinut că plasmafereza este grevată de riscul crescut al suprainfecţiilor.

Tratamentul cu D-penicilamina nu a dat rezultate în tratamentul crioglobulinemiilor.

Vasculita crioglobulinemică se tratează, ca orice vasculită acută necrozantă, cu corticosteroizi şi imunosupresive. Bolnavii cu insuficienţă renală cronică, ajunşi în stadiul uremic, sînt dializaţi cronic pînă la asigurarea unui transplant renal.

Bibliografie

ADAM C., MOREL-MOROGER L., RICHET G. — Cryoglobuline in glomerulonephritis not related to systemic disease, Kidney Inter., 1973, 3, 334.

ADU D., WILLIAMS G.D. — Complement-activating cryoglobulins in the nephritis of SLE, Clin. Exp. Imm., 1984, 55, 495.

BERCEANU ŞT., POPESCU I.GR., GOCIU M., RAVOVEANU C. — Forme complexe de poliangeită necrotizantă cu disproteinemie marcată, în: Omagiu lui Nicolae Gh. Lupu, cu prilejul împlinirii a 80 de ani, Edit. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1965, pag. 577—588.

BERCEANU ŞT. şi PĂUNESCU E. — Crioglobulinemiile, în: Biologia şi patologia imunităţii (Berceanu Şt., Păunescu E. red.), Edit. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1981.

BOMBARDIERI S., FERRI S., MIGLIORNI A. — Cryoglobulins and immune complexes in essential mixed cryoglobulinemia, Ricar. Cl. Lab., 1986, 26, 281.

BROUET J.C., CLAUVEL J.P., DANON D. — Biological and clinical significance of cryoglobulines, Amer. J. Med., 1974, 57, 775.

BROUET J.C. — Les cryoglobulinémies, Presse Méd., 1983, 47, 2 991.

DAMMACCO F., MIGLIETTA A., LOBREGHIO G. — Cryoglobulins and pyroglobulins: an overview, Ricer. Cl. Lab., 1986, 16, 247.

DE MICHELI N., BORGHI A., MAESTRONI A. — Cryoglobulinemia secundary to acute viral hepatitis. Evaluation of a hospital study, Ricer. Cl. Lab., 1986, 16, 377.

DEL GIACCO G.S., LOCCI F., MURRU M. — Cryoglobulinemias and connective tissue diseases, Ricer. Cl. Lab., 1986, 16, 295.

FAUCI A.S. — Systemic vasculitic, în: Current therapy in allergy and immunology, (Lichtenstein L.M., Fauci A.S. red.), Mosby Company, Philadelphia, 1983.

FRANKLIN E.C. — Cryoproteins, în: Clinical Immunology, (Parker Ch. red.), Saunders, Philadelphia, 1980.

FUNDUC ILEANA, DIMA I., ENACHE F., PRUNĂ G., COLIŢĂ D., BERCEANU ŞT. — Semnificaţia clinică a analizei imunochimice a crioglobulinelor, Viaţa medicală, 1985, 32, 165.

GALLI M., INVERNIZZI F., CHEMOTTI M. — Cryoglobulins and infectious diseases, Ricer. Cl. Lab., 1986.

GAMBLE C.N., RUGGLES S.W. — The immunopathogenesis of glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia, New Engl. J. Med., 1978, 299, 81.

GARCIA-FUENTES M., CHANTLER C., WILLIAMS D.G. — Cryoglobulinemia in Henoch-Schönlein purpure, Brit. Med. J., 1977, 2, 163.

Scanned with OKEN Scanner

GEORGESCU L., VOICULESCU M. — Crioglobulinemia, în: Nefropatiile secundare, (Mănescu N., Romoşan I., Voiculescu M.M., Georgescu L., Voiculescu M. red.) Editura Academiei R.S.R., Bucureşti, 1986.
GONZALES G.O., BOIX M.M., RUIZ J.B. — Significado de las crioglobulinas en el clinico del lupus eritematoso sistemico, Med. Cl., 1984, 83, 358.
GOREVIC P.A., KASSAB H.J., LEVO Y. — Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients, Amer. J. Med., 1980, 69, 287.
INVERNIZZI F., GALI M., SERIO G. — Secondary and esential cryoglobulinemias, Acta Hematol., m 1983, 70, 73.
INVERNIZZI F., SACCARDO F., GELLI M. — The cryoglobulinemia syndrome, Ricer. Cl. Lab., 1986, 16, 269.
JONES J.V. — Plasmapheresis in the treatment of immunological disease, Clin. Imm. Allergy, 1985, 5, 13.
KOHLER P.F., CRONIN R.E., HAMMOND W.S. — Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody complexes, Ann. Intern. Med., 1974, 81, 448.
LEVO Y., GOREVIC P.D., KASSAB J.H. — The association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia, New Engl. J. Med., 1977, 296, 1 501.
LEVO Y., GOREVIC P.D., KASSAB H.J. — Liver involvement in the syndrome of mixed cryoglobulinemia, Ann. J. Med., 1977, 87, 282.
LIGHTFOOT I.I. — Cryoglobulinemia, în: Rheumatic disease, (sub red. Kelly), Sanders Company, Philadelphia, 1985.
LOCKWOOD C.M., WORLLEDGE S., NICHOLAS A. — Reversal of impaired splenic function of plasma exchange, New Engl. J. Med., 1979, 300, 524.
LO SPALLUTO J., DORWARD B., MILLER W. — Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gammaglobulin, Amer. J. Med., 1962, 32, 142.
MAESTRONI A., CAVIGLIA A.G., COLZANI M. — Heart involvement in essential mixed cryoglobulinemia, La Ricerce Cl. Lab., 1986, 16, 381.
MELTZER M., ELLAS K., MCKLUSKEY R.T. — Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study, Amer. J. Med., 1966, 40, 837.
MELTZER M., FRANKLIN E.C. — Cryoglobulinemia, a study of 29 patients, Amer. J. Med., 1966, 40, 828.
MONTI G., NAVASSA G., FIOCCA S. — Cryoglobulinemia and liver involvement, La Ricerca Cl. Lab., 1986, 16, 367.
REZA M.J., ROTH B.E., POPS M.A. — Intestinal vasculitis in essential mixed cryoglobulinemia, Ann. Int. Med., 1974, 81, 632.
ROBERTS L.J., LEWIS J.E. — Identification of antinative DNA antibodies in cryoglobulinemia states, Amer. J. Med., 1978, 65, 437.
SACCARDO F., MASSARO P., MONTI G. — Causes of death in essential mixed cryoglobulinemia, La Ricerca Cl. Lab., 1986, 16, 389.
SCARLETT J.A., KISTNER M.L., YOUNG L.C. — Behçet syndrome: report of a case associated with pericardial effusion and cryoglobulinemia treated with indomethacin, Amer. J. Med., 1979.
TURKINGTON R.W., BUCKLEY C.E. — Macroglobulinemia and sarcoidosis, Amer. J. Med., 1966, 40, 156.
WANLESS I.R., JOLT L.C., KORTAN P. — Nodular regenerative hyperplasis of the liver associated with macroglobulinemia, Amer. J. Med., 1981, 70, 1 203.
WEGER O., MUSTAKALLIO K.K., RASANEN J.A. — Mixes IgA-IgG cryoglobulinemia: immunological study and case reports of 3 patients, Amer. J. Med., 1968, 44, 179.
* * * — Cryoglobulinemia: clinico-pathologic conference, Amer. J. Med., 1980, 68, 757.

Redactor de carte : Dr. **EMILIAN IMBRI**
Tehnoredactor : **NESTOR PANAITIDE**

Format : 16/70×100. Coli tipar : 34
Bun de tipar : 12.IV.1988

Comanda nr. 80 093
Combinatul poligrafic „Casa Scînteii"
Piața Scînteii nr. 1 București,
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner